

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

F. SARVONAT

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR L'ACIDE OXALIQUE DANS L'ORGANISME
ANIMAL.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 24 avril 1913, devant la Commission d'examen

MM. R. DUBOIS . . . *Président*

J. RAY . . .

A. RICHE . . . } *Examineurs.*

LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
1913



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546718_0027

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

F. SARVONAT

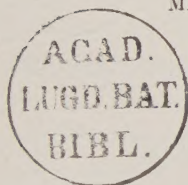
1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR L'ACIDE OXALIQUE DANS L'ORGANISME ANIMAL.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 24 avril 1913, devant la Commission d'examen

MM. R. DUBOIS . . . *Président*

J. RAY . . . } *Examineurs.*
A. RICHE . . . }



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

1913

UNIVERSITÉ DE LYON. — FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. DEPÉRET, *, I. ☉.

Correspondant de l'Institut.

Assesseur

M. VIGNON, *, I. ☉.

Professeur honoraire

M. VESSIOT, I. ☉.

Professeurs

MM. X..., *Astronomie approfondie.*

BARBIER, O. *, I. ☉. *Chimie générale.*

Correspondant de l'Institut.

GOUY, *, I. ☉. *Physique.*

Correspondant de l'Institut.

GÉRARD, *, I. ☉, ☿. *Botanique.*

DUBOIS, *, I. ☉. *Physiologie générale et comparée.*

DEPÉRET, *, I. ☉. *Géologie.*

Correspondant de l'Institut.

KOEHLER, *, I. ☉. *Zoologie.*

OFFRET, I. ☉. *Minéralogie théorique et appliquée.*

VIGNON, *, I. ☉. *Chimie appliquée à l'industrie et à l'agriculture.*

FLAMME, I. ☉. *Mathématiques appliquées.*

DULAC, I. ☉. *Mathématiques pures.*

LE VAVASSEUR, I. ☉. *Calcul différentiel et intégral.*

Professeurs adjoints

MM. VAUTIER, I. ☉. *Physique.*

RIGOLLOT, I. ☉. *Physique industrielle.*

COUTURIER, I. ☉. *Chimie appliquée.*

VANEY, I. ☉. *Zoologie.*

Professeur adjoint honoraire

M. AUTONNE, *, I. ☉, Ingénieur en chef des Ponts et Chaussées
à Châteauroux.

Chargé de cours

M. MASCART, A. ☉. *Astronomie approfondie.*

Chargés de cours complémentaires et Maîtres de conférences

MM. RICHE, I. ☉. *Géologie.*

COUVREUR, I. ☉. *Physiologie.*

RAY, I. ☉. *Botanique.*

THOVERT, A. ☉. *Physique.*

LOCQUIN, A. ☉. *Chimie générale.*

MERLIN, A. ☉. *Astronomie.*

MEUNIER, I. ☉. *Technologie des industries chimiques.*

CONTE, I. ☉. *Zoologie appliquée et Zootechnie.*

ROMAN, I. ☉. *Géologie et minéralogie agricoles.*

CHIFFLOT, I. ☉. *Géographie botanique.*

WIERNBERGER, A. ☉. *Mathématiques générales.*

MAYET, I. ☉. *Anthropologie.*

GUILLIERMOND *Botanique agricole.*

Secrétaire

M. BAYLE, I. ☉

INTRODUCTION

Ce travail est essentiellement sorti du laboratoire de physiologie générale et comparée du professeur R. DUBOIS. Il a pour but d'exposer nos recherches expérimentales sur l'origine, l'action et la destruction de l'acide oxalique dans l'organisme animal.

Ce sujet renferme en effet bien des points obscurs et nous espérons en avoir résolu quelques-uns.

L'histoire de l'acide oxalique intéresse à la fois les physiologistes, les cliniciens et les chimistes. Cette étude touchera donc par certains points à la pathologie générale (physiologie de l'état morbide) et à la chimie biologique (instrument d'étude de la physiologie). Dans l'un et l'autre de ces deux derniers domaines, nous avons été guidé par nos maîtres, les professeurs J. TEISSIER, HUGOUNENQ et A. MOREL. Ce sont souvent leurs idées et leur enseignement qui se trouveront reflétés ici. Enfin, pour la partie expérimentale, nous avons eu recours à l'obligeance et au dévouement de M. COUVREUR. Nous remercions bien sincèrement tous ceux qui nous ont aidé et soutenu dans ce travail par leurs conseils, leur appui ou leur concours et nous garderons toujours le souvenir reconnaissant de ce qu'ils ont fait pour nous.

Il appartenait à la physiologie de faire la synthèse de ces notions éparses, de les grouper et d'en faire un tout.

Le but de la science est avant tout d'unifier les lois des phé-

nomènes, de les ramener à la simplicité qui permet à un seul coup d'œil d'embrasser l'ensemble des faits, à la condition que ce coup d'œil soit assez élevé et assez étendu pour tout saisir. Aussi avons-nous été particulièrement heureux d'accomplir nos recherches sous la haute et savante direction du professeur Dubois. Il a été pour nous le Maître incomparable qui, non content de suivre nos travaux, a bien voulu se dessaisir en notre faveur de quelques-unes de ses conceptions les plus fécondes touchant le mode d'action de l'acide oxalique dans l'organisme. Ce précieux appoint donnera sans doute à cet ouvrage le meilleur de sa valeur. Nous connaissions trop le profond intérêt que ce Maître porte à ses élèves et qu'en particulier il n'a cessé de nous montrer pour être surpris d'un tel dévouement. Il y a plus de quinze ans que le professeur Dubois nous a révélé ce qu'est la physiologie, comment il faut la comprendre et la pratiquer, quelles en sont les méthodes, les idées directrices, les aspirations les plus hautes et les plus nobles. Nous lui devons le peu que nous savons et il restera toujours pour nous la plus brillante réalisation de ce que peut et que doit être le Physiologiste.

RECHERCHES
SUR
L'ACIDE OXALIQUE
DANS L'ORGANISME ANIMAL

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE. — PRÉSENCE DE L'ACIDE OXALIQUE
DANS LES ÊTRES VIVANTS

L'acide oxalique a été étudié successivement par les chimistes, par les naturalistes, par les cliniciens, et en tout dernier lieu par les physiologistes. Son étude physiologique ne pouvait en effet se développer qu'à partir du moment où l'on a su le rechercher et le doser dans les produits d'ordre biologique. Aussi verrons-nous dans cette étude que les progrès dans la connaissance de ce corps ont toujours été précédés d'une amélioration des méthodes de laboratoire destinées à le mettre en évidence et que ce sont ceux-là mêmes parmi les expérimentateurs qui ont perfectionné la technique chimique, qui ont aussi apporté le plus de documents pour l'étude de l'acide oxalique dans les êtres vivants et plus spécialement dans l'organisme animal.

Nous passerons rapidement sur l'historique de ces découvertes car ce n'est que depuis que NEUBAUER, en 1869, donna une première méthode du dosage de ce corps, bien imparfaite encore, que son étude devint vraiment scientifique.

L'acide oxalique fut préparé pour la première fois par SCHEELE en 1776 et identifié en 1784 avec l'acide du sel d'oseille. En 1781, BERGMANN, dans ses *Dissertatio de acido sacchari*, en montrait la présence dans l'organisme, et en 1787 BRUGNATELLI dans sa *Lithologia humana*, signalait la présence du sel de chaux de cet acide dans les calculs vésicaux et dans l'urine, mais sans lui donner son nom exact. WOLLASTON (1797), BARTHOLDI constatèrent que les calculs « mûrifformes » étaient constitués presque uniquement par ce corps. FOURCROY, VAUQUELIN le retrouvent dans l'urine, mais en dehors de tout accident lithiasique. SCUDAMORE démontre chimiquement la nature du corps que l'on trouve aussi dans l'urine.

En même temps, les botanistes et les chimistes décelaient et caractérisaient l'acide oxalique dans les végétaux les plus divers, soit par des méthodes micrographiques, soit par l'analyse chimique.

En 1842, GOLDING BIRD¹ décrit une affection nouvelle, l'*oxalurie*, caractérisée à la fois par des symptômes nerveux, par des troubles digestifs et par la présence en excès de l'acide oxalique dans les urines.

Dès lors les relations physiologiques de l'acide oxalique allaient être étudiées avec plus d'ardeur; le problème de son origine est résolu dans des sels différents: origine uniquement alimentaire (BUNGE, ESBACH, DUNLOP); origine aux dépens des hydrates de carbone (PROUT, CANTANI), des graisses (expérience négative de HAMMERBACHER, WESLEY MILLS, LUTHJE), des albumines (LUTHJE, LECOEUR, MOHR et SALOMON), et plus spécialement des nucléines et des purines (OWEN REIS, WÖHLER et FRERICHs, CIPOLLINA, LUTHJE, LOMMEL).

D'autre part se précisait l'étude de l'action de l'acide oxalique, étudiée surtout sur l'appareil neuro-musculaire (CHRISTISON et COINET, KOBERT et KÜSSNER, KOCH), sur l'appareil cardiaque ou respiratoire (KOCH, CORBEY), sur le sang (RABU-

¹ *London medical Gaz.*, n. s., II, 1842.

TEAU, CORBEY), enfin les manifestations chroniques qui constituent l'oxalénie (J. TEISSIER, LOEPER).

Nous n'insisterons pas ici sur cet historique, chacun de ses points devant se retrouver plus loin à mesure que nous traiterons ces divers sujets. Nous devons cependant signaler une fois pour toutes quelques travaux d'ensemble qui résument jusqu'à ces derniers temps l'œuvre des auteurs antérieurs : la thèse d'ALBHARY¹ et les rapports de LOEPER et de LAMBLING² parus pendant que notre travail était en préparation. C'est à ces diverses publications qu'il faudra se reporter pour tous les points que nous laisserons volontairement de côté ou que nous ne ferons qu'effleurer.

*
* *

L'acide oxalique est répandu dans les deux règnes vivants. Dans les plantes, l'acide oxalique peut revêtir des formes très diverses ; il s'y trouve surtout à l'état d'oxalate de chaux ; dans les plantes supérieures, il s'y trouve généralement en aiguilles, plus rarement en bâtonnets courts et trapus, en amas mûri-formes, encore plus rarement en octaèdres. Chez les algues on le rencontre un peu dans tous les groupes, sous des formes cristallines diverses³.

Nous ne ferons que signaler ici son apparition dans les cultures de bactéries ou de moisissures, nous y reviendrons plus loin, pour voir ce que l'on peut en conclure au sujet de ses origines. Chez les champignons supérieurs, sa présence est générale : dans les hyphes du *phallus caninus* ; dans la membrane de divers hyménomycètes⁴, chez certains polypores⁵, dans le suc cellulaire de diverses espèces⁶.

¹ Thèse de médecine, Paris, 1902-1903. .

² *Rapports au XIII^e Congrès de Médecine*, Paris, octobre 1912.

³ Klein, *Flora*, 1877, p. 315.

⁴ Patouillard, *Revue Mycol.*, 1882, t. IV et 1883, t. V, p. 167.

⁵ Bouillon Lagrange, *Annales de Chimie*, 1804, t. LI, p. 75.

⁶ Hamleth et Plowright, *Chem. News.*, 1877, vol. XXXVI, p. 93.

Chez les lichens, l'oxalate de chaux peut former 47 et même 65 pour 100 de la substance sèche¹. On l'a signalé également dans les fougères². Il est relativement rare chez les monocotylédones, mais à peu près constant dans les diverses familles des dicotylédones.

On trouvera dans la thèse d'Albahary de longs tableaux indiquant la répartition qualitative et quantitative de l'acide oxalique dans les plantes, surtout alimentaires. Les reproduire ici serait sans intérêt pour nous.

Dans le règne animal on signale sa présence dans un très grand nombre de cas ; dans l'urine du cheval et des autres herbivores ; dans celle du chien, du chat au moins passagèrement ; dans le mucus des voies biliaires, dans les voies urinaires supérieures (Russo Gilberti), dans le liquide allantoïdien de la vache (Lassaigne) ; dans le suint du mouton sous forme d'oxalate de potasse (Buisine³) ; dans les viscères où Cipollina⁴ donne les chiffres suivants en milligrammes pour 100 grammes d'organes :

	Veau	Homme
Foie	6,4 — 11,3	7,9
Rate	18	16,6
Poumon	11,5	9,1
Muscles	traces	6,5
Thymus	11,5 — 25,4	15,2
Os	0	»
Cerveau	»	5,9

Dans l'urine, sa présence est regardée comme constante depuis qu'on sait le chercher avec assez de précision. Les chiffres donnés par les auteurs varient du reste beaucoup suivant les méthodes employées : chez le lapin, 2 à 5 milli-

¹ Braconnot, *Ann. Chem. et Phys.*, 1825, t. XXVIII, p. 34 ; Errera, *Bull. Acad. roy. belg.*, 1893, t. XXVI, n° 7.

² Monteverde, *Botan. Jahresb.*, 1889, Bd. L, p. 725.

³ *Acad. des Sciences*, 1886, t. CIII, p. 66.

⁴ *Berl. klinische Wochensch.*, 1901, p. 547.

grammes par jour (Albahary) ; chez le chien, de 0,4 à 1 milligramme (Hammerbacher¹) jusqu'à 17 et 36 milligrammes (Schaeffer², Auerbach³, Albahary) ; chez l'homme de 0 mg. 6 (Pierralina⁴) à 70 milligrammes (Schultzen⁵).

Dans le sang, les données sont peu nombreuses. Garrod⁶, Cantani⁷ l'ont constaté chez l'homme ; Loeper et Béchamp⁸ ont trouvé chez le chien environ 1 centigramme pour 100 ; chez le lapin, 2 centigrammes ; chez l'homme, des quantités impondérables qui ne dépassent pas 1 centigramme pour 1.000 ; chez le cheval, moins de 1 centigramme pour 1.000.

En somme, l'acide oxalique est partout, mais en très petites quantités ; aussi son étude ne peut-elle être fructueuse qu'à l'aide de méthodes suffisamment délicates et suffisamment exactes pour pouvoir en suivre les variations.

¹ *Pflüger's Arch.*, 1884, Bd. XXXIII.

² *Munchener med. Wochens.*, 1889, p. 391.

³ *Virchow's Arch.*, Bd. LXXVII, p. 201.

⁴ *Arch. f. Anat.*, 1868, p. 719.

⁵ *Virch. Arch.*, Bd. CLX, p. 173.

⁶ *Medico-chirurg. Transactions*, 1849, t. XXXII, p. 171.

⁷ *Wiener Zeitsch.*, 1885, *Manuel de matière médicale*, t. II, p. 471, 1877.

⁸ *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 juillet 1911 et XIII^e Congrès de Médecine, p. 19, Paris, 1912.

CHAPITRE II

MÉTHODES DE DOSAGE

Le dosage de l'acide oxalique est une opération délicate dans les produits physiologiques : ni les méthodes acidimétriques, ni les dosages par oxydation au moyen de permanganate de potasse, ni la précipitation de l'oxalate de chaux, ne peuvent s'appliquer directement. On est forcé de recourir à des opérations préliminaires qui ont pour but d'éliminer les substances étrangères ; de séparer l'acide oxalique ou ses sels ; de déterminer quantitativement le produit obtenu. Il y a donc à envisager une triple série d'opérations :

Défécation,

Séparation,

Dosage.

Chacune des méthodes proposées a réalisé plus ou moins heureusement ces divers temps, et nous les envisagerons successivement à ces trois points de vue.

*
* *

Les procédés de dosage de l'acide oxalique peuvent se ramener à quatre types, dont les auteurs ont plus ou moins modifié la technique :

1° Précipitation par la chaux en présence d'acide acétique (Buchkeim, Neubauer, Fürbringer, Schultzen) ;

2° Epuisement par l'alcool-éther en présence d'acide chlo-

rhydrique; précipitation par la chaux (Salkowski, Autenrieth et Barth);

3° Précipitation de la chaux par le carbonate de soude; de l'acide phosphorique par la mixture magnésienne, de l'acide oxalique par la chaux (Albahary);

4° Défécation par l'acide phosphotungstique ou le phosphomolybdate d'ammoniaque, précipitation par la chaux (Loeper et Béchamp, Morel et Sarvonat).

A. — MÉTHODES DU PREMIER TYPE

1° Méthode de Beneke ¹

Beneke a proposé de déterminer approximativement la quantité d'acide oxalique contenue dans l'urine et se basant sur l'examen microscopique.

L'échantillon d'urine est abandonné vingt-quatre heures dans un verre conique, le liquide clair est séparé par décantation et le dépôt examiné au microscope.

Les urates sont dissous en chauffant; les phosphates en ajoutant un peu d'acide acétique. L'auteur estime qu'en examinant ainsi une goutte du dépôt on peut apprécier la quantité d'oxalate de chaux. Il a fait lui-même un grand nombre de déterminations de ce genre et il a établi une échelle de sept valeurs, s'étendant des urines « très pauvres » aux urines « extrêmement chargées » en acide oxalique.

Cette méthode, de l'aveu même de l'auteur, est évidemment approximative, mais elle permet d'apprécier à vue d'œil des variations qu'un examen chimique très long et très délicat ne permet de mesurer qu'approximativement. L'auteur reconnaît, du reste, que sa méthode a un gros défaut, c'est qu'on ne sait jamais à quel moment l'oxalate de chaux a cessé de préci-

¹ *Physiologie und Pathologie des... oxaläuren Kalkes*, Göttingen, 1850; *Die Oxalürrie*, Göttingen, 1852.

piter. Il croit cependant qu'en examinant l'urine au bout de vingt-quatre heures on se mettra à l'abri de cette cause d'erreur.

2^e Méthode de Buchkeim ¹

L'urine est neutralisée avec l'ammoniaque, concentrée au sixième de son volume, acidulée par l'acide acétique et additionnée de chlorure de calcium. Le précipité est recueilli au bout de quelques jours sur un petit filtre, exprimé sur du papier, dissous dans l'acide chlorhydrique. On filtre pour séparer l'acide urique, on neutralise avec de l'ammoniaque et on ajoute de l'acide acétique. L'oxalate de chaux est recueilli sur un filtre, séché à 120 degrés et pesé.

L'auteur a essayé d'ajouter à l'urine 1 gramme d'acide oxalique, et en retrouva 93 centigrammes. On perd donc 7 centigrammes d'acide oxalique sans compter celui qui préexistait. Auerbach² a vérifié cette méthode. Dans deux essais faits avec 10 centigrammes d'acide oxalique, il trouva une fois 0 gr. 0441 et l'autre 0 gr. 0522.

3^e Méthode de Schultzen ³

L'urine fraîche est alcalinisée faiblement avec l'ammoniaque; on ajoute plus de chlorure de calcium qu'il n'en faut pour précipiter tout l'acide phosphorique; sans filtrer, on concentre au bain-marie jusqu'à un petit volume. On ajoute de l'alcool fort, on laisse reposer douze heures; on filtre; on lave à l'alcool tant que celui-ci se colore ou entraîne quelque chose. On lave à l'éther pour entraîner les traces de graisses et d'alcool; en chauffant légèrement pour chasser l'éther, il reste une poudre jaunâtre formée presque exclusi-

¹ *Archiv f. physiol. Heilkunde*, 1857, p. 124.

² *Virchow's Archiv*, Bd. LXXVII, p. 226.

³ *Reicher's und Dubois Raymonds' Archiv.*, 1868, p. 719.

vement de sulfates et d'urates alcalins, de phosphate et d'oxalate de chaux. On dissout les sulfates avec de l'eau; le phosphate de chaux avec l'acide acétique. Dans le résidu, on dissout l'acide oxalique avec l'acide chlorhydrique et on le reprécipite avec l'ammoniaque et un excès d'acide acétique. On obtient ainsi, soit des octaèdres, soit des prismes quadrangulaires terminés par des pyramides. On pèse ce précipité.

L'addition de chlorure de calcium a pour résultat de précipiter le phosphate de soude qui tient l'oxalate de chaux en dissolution; l'alcool insolubilise les dernières traces de sel.

4^e Méthode de Neubauer ¹

200 à 400 centimètres cubes d'urine filtrée sont saturés par l'ammoniaque; on ajoute du chlorure de calcium en quantité suffisante et enfin de l'acide acétique jusqu'à disparition du précipité formé. Au bout de vingt-quatre heures, il y a un dépôt d'oxalate de chaux, avec quelques cristaux d'acide urique. Le liquide est décanté, le précipité est recueilli sur un filtre, lavé à l'eau, dissous dans un peu d'acide chlorhydrique. La liqueur chlorhydrique renfermant l'oxalate de chaux est recueillie dans un tube à essai et fortement diluée avec de l'eau; on recouvre le liquide avec une couche suffisante d'ammoniaque dilué. Les liquides se mélangent peu à peu et au bout de vingt-quatre heures les parois du tube sont recouvertes d'oxalate de chaux en beaux octaèdres microscopiques. On peut aussi sursaturer la liqueur chlorhydrique diluée avec de l'ammoniaque et l'aciduler ensuite avec de l'acide acétique. L'oxalate de chaux se dépose lentement et au bout de vingt-quatre heures on peut en retrouver la plus grande partie en beaux cristaux. On recueille ce précipité sur un filtre dont le poids de cendres est connu. On sèche le filtre; on calcine dans un creuset de platine qu'on porte au blanc pendant vingt minutes. Le carbonate de chaux est alors

¹ *Zeitsch. f. analyt. Chem.*, 1869, t. VIII, p. 521.

transformé en oxyde. On le pèse, on défalque le poids de cendres du filtre ; le poids de la chaux étant connu, il suffit de le multiplier par 1,607 pour avoir le poids de l'acide oxalique correspondant.

5^e Modifications de la méthode de Neubauer

Hoppe Seyler¹ a modifié légèrement cette technique. Il sépare par filtration le premier précipité qui se forme après addition de chlorure de calcium et d'ammoniaque ; c'est ce précipité qu'il traite par l'acide acétique.

Cette modification n'est du reste pas très avantageuse. La précipitation totale de l'oxalate de chaux dans ces conditions exige douze et même vingt-quatre heures, ce que l'auteur n'a jamais dit. D'autre part, le lavage du précipité sur le filtre est une opération fort longue et à peu près impossible à réaliser complètement en raison de la viscosité du liquide.

Fürbringer² a soumis la méthode de Neubauer à diverses vérifications, il a employé pour cela des liquides dont la teneur en acide oxalique et en chaux se rapproche des chiffres regardés comme normaux pour l'urine : à 1 litre d'eau distillée, il ajoute 10 milligrammes d'acide oxalique anhydre et il traite cette solution comme l'urine en suivant la technique de Neubauer. La perte due aux manipulations fut en moyenne de 20 pour 100.

L'auteur s'est également proposé de savoir si l'oxalate de chaux dissous dans l'urine précipite complètement en vingt-quatre heures en milieu acétique. Pour cela il prépara une urine artificielle en dissolvant du phosphate acide de soude, du chlorure de sodium, de l'urée, de l'acide urique, dans 1 litre d'eau ; il y ajouta 5 ou 10 milligrammes d'oxalate de chaux pur et sec ; la liqueur fut abandonnée longtemps à la

¹ Fürbringer, Oxal. Ausscheideng durch den Harn (*Arch. f. Med.*, 1876, t. XVIII, p. 143).

² *Handb. der phys. Chem.*, 5^e édition, p. 381.

température du corps, et, après refroidissement, traitée comme l'urine.

Dans ces conditions, il trouve que les pertes étaient d'environ 25 pour 100 ; cette approximation était du reste suffisante pour les recherches qu'il se proposait. Pour pouvoir opérer sur une quantité d'acide oxalique suffisante, Fürbringer emploie l'urine de vingt-quatre heures ; il ajoute un peu de thymol en solution alcoolique pour empêcher la pullulation microbienne qui retarde énormément la filtration.

Czapek ¹ a vérifié au laboratoire d'Huppert la méthode de Neubauer. Sa technique est dans l'ensemble identique à celle de cet auteur, mais il a soin d'éviter tout excès d'acide. Voici sa méthode telle qu'il l'a décrite :

L'urine de vingt-quatre heures est recueillie ; on en prend un échantillon de 500 centimètres cubes. L'urine est additionnée de chlorure de calcium et d'ammoniaque ; on ajoute ensuite en agitant soigneusement assez d'acide acétique pour aciduler faiblement. Au bout de vingt-quatre heures, tout l'oxalate de chaux s'est déposé, soit sur les parois, soit au fond du vase. On filtre sur un petit filtre de Suède et on lave le vase et le filtre tant que l'eau de lavage se trouble par le nitrate d'argent. A ce moment, on verse un peu d'acide chlorhydrique dans le vase qui a servi à la précipitation, pour dissoudre le précipité qui adhère aux parois et on verse cette solution sur le filtre ; on a ainsi tout l'oxalate de chaux en solution chlorhydrique. On épuise le filtre à l'eau chaude ; on filtre de nouveau la liqueur et on lave le filtre tant que l'eau de lavage renferme du chlore. Le filtrat est concentré à 20 centimètres cubes et transvasé dans une éprouvette de verre. Pour n'avoir pas d'excès d'acide, on ajoute avec précaution de l'ammoniaque, puis un très léger excès d'acide chlorhydrique ; à ce moment, on ajoute 1 goutte de teinture de tournesol et, sans mélanger,

¹ Oxalsäure Ausscheideng im Menschenharn (*Zeitsch. f. Heilk.*, 1881, Bd. II, p. 345).

on verse avec une pipette une couche d'ammoniaque dilué qui diffuse lentement en colorant la liqueur en bleu. Au bout de deux à trois jours, tout l'oxalate de chaux s'est déposé ; on le recueille sur un petit filtre sans cendres ; on nettoie soigneusement les parois du vase avec un agitateur garni d'un anneau de caoutchouc et on lave le précipité jusqu'à ce que l'eau ne trouble plus le nitrate d'argent. Le filtre est calciné dans un creuset de platine taré, en s'aidant d'une soufflerie. Cette opération exige en général deux séances de chauffe de vingt minutes. L'augmentation du poids du creuset correspond à la chaux combinée à l'acide oxalique ; en la multipliant par 1,607, on a le poids d'acide oxalique.

Il a trouvé sur deux échantillons d'urine de 500 centimètres cubes les chiffres de 1 milligramme et de 0 mg. 8 de résidu, correspondant à 1 mg. 6 et 1 mg. 3 d'acide oxalique. Deux autres échantillons furent additionnés de 20 milligrammes d'acide oxalique ; les chiffres trouvés après défalcation de l'acide oxalique préexistant furent de 19 mg. 1 et de 19 mg. 8. Des expériences de contrôle faites avec une solution de phosphate de soude et de 20 milligrammes d'acide oxalique donnèrent également des résultats satisfaisants.

Wesley Mills¹ essaye de comparer les deux méthodes de Schultzen et de Neubauer. Les différences furent considérables : dans un cas où la méthode de Neubauer ne décelait que des traces d'acide oxalique, celle de Schultzen en donnait 20 centigrammes. Il est vrai que Mills avait négligé le lavage du précipité qu'il jugeait inutile et long ; aussi devait-il retenir des quantités assez considérables de phosphate et de sulfate de chaux.

Nickel² a repris et continué les recherches de Wesley Mills. Des analyses, il résulte que leurs résultats sont ou ne peuvent plus discordants ; les plus légères modifications : concentration

¹ *Virchow's Archiv*, Bd. XCIX, p. 305.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1887, Bd. XI, p. 186.

au bain-marie, remplacement de l'ammoniaque par la soude, prolongation des lavages, suffisent à modifier les résultats. Il est à peu près impossible d'éliminer les phosphates terreux ; si on emploie dans ce but de grandes quantités d'acide acétique, on finit par dissoudre l'oxalate de chaux : 20 centimètres cubes d'acide acétique à 30 pour 100 ou 50 centimètres cubes à 12 pour 100 dissolvent 3 milligrammes d'oxalate de chaux.

Voici du reste les résultats obtenus par Nickel avec les deux méthodes de Neubauer et de Schultzen. Les résultats sont exprimés en milligrammes d'acide oxalique par litre d'urine.

D'après Schultzen : 14,46 ; 8,0 ; 6,4 ; 16,0.

D'après Neubauer : traces ; 11,2 ; 9,6 ; 6,4.

Gaglio¹ a donné, pour doser l'acide oxalique dans le sang, une méthode que l'on peut regarder comme dérivée de celle de Neubauer : 50 centimètres cubes de sang, additionnés de 20 à 30 grammes de NaCl, sont chauffés à 80 degrés ; on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué ou filtré ; le coagulum est chauffé plusieurs fois avec NaCl et HCl. Le filtrat est neutralisé avec l'ammoniaque, additionné de chlorure de calcium et d'un léger excès d'acide acétique ; on laisse reposer douze heures. Le précipité est lavé à l'acide acétique dilué et à l'eau, calciné, dissous dans l'acide chlorhydrique ; on ajoute un excès d'acétate de soude pour précipiter le phosphate de fer qui a pu rester. Le liquide est additionné d'acide oxalique, l'oxalate de chaux est calciné et pesé.

Marfori² donne le procédé suivant pour doser l'acide oxalique dans les fèces. Les matières sont traitées par l'eau et une petite quantité d'acide chlorhydrique à chaud pendant deux heures. On laisse refroidir, on filtre à la trompe ; le résidu est épuisé à l'eau et à l'acide chlorhydrique tant que l'eau de lavage précipite par l'ammoniaque et le chlorure de calcium. Le liquide concentré est décoloré au noir animal jusqu'à ce qu'il

¹ *Arch. f. experim. Pathol.*, 1887, Bd. XXII.

² *Annali di Chim. e di Farm.*, 1890, t. XII. p. 250.

ait à peu près la couleur de l'urine : nettement alcalinisé par l'ammoniaque ; additionné de chlorure de calcium. Le précipité se dissout en grande partie dans l'acide acétique. Le résidu est filtré au bout de vingt-quatre heures, lavé à l'eau, dissous dans l'acide chlorhydrique. La solution chaude est alcalinisée par l'ammoniaque, puis acidulée par l'acide acétique : le précipité est filtré, séché à 100 degrés calciné. Le résidu est dissous dans HCl ; on précipite le phosphate de fer avec un peu d'acétate de soude. Dans la liqueur, on fait l'oxalate de chaux.

*
* *

En somme, les procédés de ce type ont de graves défauts. Séparer complètement l'acide oxalique des phosphates et des sulfates alcalins et terreux est à peu près impossible : l'emploi de l'acide acétique en quantité suffisante aura pour inconvénient de dissoudre l'oxalate de chaux dans des proportions qui peuvent dépasser celles où il se trouve. La filtration du précipité d'oxalate de chaux sur un petit filtre, comme la pratique Neubauer, est une opération excessivement longue qui peut parfois exiger des jours, quand l'urine est particulièrement visqueuse.

Quant aux essais de vérification qui ont pu être faits avec des liquides artificiels, on ne peut pas en tirer grandes conclusions. Ce qui gêne dans le dosage, ce n'est pas tant les quelques corps minéraux ou cristalloïdes que nous savons facilement déceler et doser ; la grande difficulté provient des traces de composés organiques plus ou moins dosables, souvent indosés qui risquent de troubler tout ce que nous savons de la solubilité de ce corps. C'est encore la présence de ces impuretés qui faussera tous les dosages au permanganate, puisque leur pouvoir réducteur pourra facilement égaler et même dépasser celui de l'acide oxalique lui-même. Ainsi s'expliquent les résultats discordants et peu satisfaisants que cette méthode a généralement donnés.

C. MÉTHODES DU TROISIÈME TYPE

6° Méthode de Salkowski ¹.

S'il s'agit d'une urine humaine de concentration moyenne, on en prend 500 centimètres cubes sans filtrer, on les concentre au tiers, on laisse refroidir, on ajoute 20 centimètres cubes d'acide chlorhydrique de densité 1,12; on agite trois fois avec un mélange de 9 à 10 volumes d'éther et 1 volume d'alcool. L'éther est recueilli, filtré sur un filtre sec et distillé. Le résidu alcoolique renferme encore de l'éther; on le met dans une grande capsule avec à 10 15 centimètres cubes d'eau au bain-marie; le liquide lactescent est évaporé, au besoin en ajoutant de l'eau jusqu'à ce qu'il soit parfaitement clair et qu'il se soit séparé des masses résineuses. On laisse refroidir, on complète le volume de 20 centimètres cubes avec de l'eau, on filtre, on lave le filtre une ou deux fois avec le moins d'eau possible.

Le filtrat est faiblement alcalinisé avec de l'ammoniaque, on ajoute 1-2 c. c. de chlorure de calcium à 10 pour 100, puis de l'acide acétique jusqu'à réaction faiblement acide, on s'arrête dès qu'on a dissous le précipité floconneux de phosphate de chaux. Dans certains cas, surtout avec les extraits d'organe, il y a avantage à ajouter l'acide acétique avant le chlorure de calcium. L'adjonction d'acide acétique provoque en effet un trouble, dû surtout aux acides gras, qu'on élimine par filtration. Au bout de vingt-quatre heures, on recueille l'oxalate de chaux sur un filtre à analyse; on le lave, on le sèche, on le calcine et on pèse la chaux.

Avec des urines de chien très concentrées, on en prend 200 centimètres cubes qu'on ne concentre pas, on les additionne directement d'acide chlorhydrique et on les agite avec l'alcool-éther.

¹ Bestimmung der Oxalsäure (*Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1900, Bd. XXIX, p. 437).

Dans ces conditions, le précipité d'oxalate de chaux obtenu est parfaitement pur, exempt de phosphate de chaux ou n'en renfermant que des traces.

Salkowski admet que l'extraction est complète en trois fois et qu'une quatrième opération n'entraîne jamais d'acide oxalique, du moins dans le cas de l'urine. Cependant, si cette urine était particulièrement riche en acide oxalique, on pourrait faire quatre et même cinq extractions.

Les matières résineuses qui se séparent en évaporant l'éther ne renferment pas d'acide oxalique.

Cette méthode peut s'appliquer aux tissus, à la condition d'en prendre un échantillon suffisant, 250 à 500 grammes, en raison de leur faible teneur. Le tissu est haché, laissé digérer avec plusieurs volumes d'eau, bouilli, filtré sur un linge, exprimé, lavé, concentré. Le liquide est traité par HCl et l'éther.

Le principal reproche que l'on a fait à cette méthode est l'insuffisance de l'extraction par l'alcool-éther. Salkowski et tous les auteurs qui ont reproduit sa méthode après lui disent d'épuiser au moins trois fois à l'éther. Il est probable que bien des gens se sont contentés de ces trois opérations. Or, cela ne suffit pas.

Au degré de dilution où se trouve l'acide oxalique dans l'urine, l'extraction est en effet très difficile, même en solution aqueuse pure. Autenrieth et Barth¹ dissolvent 0 gr. 0315 d'acide oxalique dans 20 centimètres cubes d'eau et agitent cette solution avec l'éther; ils en récupèrent ainsi 82,94 ou 89 pour 100, suivant le nombre des agitations et la quantité d'éther employée. Avec une solution plus diluée (1 milligramme dans 1 litre d'eau), ils ne peuvent obtenir que des traces de ce corps. Ils concluent de là à la nécessité d'opérer en solution plus concentrée ou, ce qui revient au même, de partir d'un volume d'urine plus considérable.

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 327.

Luzzatto¹ a pu se convaincre qu'en opérant sur des urines non concentrées il est souvent impossible d'extraire tout l'acide oxalique en trois opérations. Le passage se fait du reste plus ou moins facilement suivant les urines, sans qu'on puisse en saisir la cause; une urine qui renfermait 0 gr. 0012 d'acide oxalique dans 200 centimètres cubes fut épuisée en trois fois; une autre qui en renfermait 0 gr. 1385 dans 200 centimètres cubes ne fut épuisée qu'au bout de dix-huit opérations. Cette constatation contredit l'opinion d'Antenrieth et Barth, que l'acide oxalique est d'autant plus facilement extrait que la solution est plus concentrée.

Schreiber² a modifié la technique de Salkowski pour en éliminer les défauts. On prend 200 à 400 centimètres cubes d'urine, on la concentre s'il y a lieu; on ajoute 5 centimètres cubes de chlorure de calcium à 10 pour 100; de l'ammoniaque et de l'acide acétique pour avoir une réaction neutre ou très faiblement acide. Il faut éviter un excès d'acide acétique qui dissoudrait l'oxalate de chaux; il est indifférent qu'il y ait un résidu de phosphates, puisqu'il est insoluble dans l'éther. On ajoute un peu de thymol en solution alcoolique. Après vingt-quatre heures de repos, on recueille le précipité sur un filtre; le filtre est placé dans un décanteur avec 3 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré; on l'agite deux fois pendant dix minutes avec 100 centimètres cubes d'éther renfermant 5-10 pour 100 d'alcool. L'éther est recueilli, filtré sur un petit filtre et traité suivant la dernière technique de Salkowski.

Dans les expériences de contrôle, l'auteur a vu que sa méthode donne des chiffres supérieurs à celle de Salkowski et surtout de Neubauer.

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902-1903, Bd. XXXVII, p. 225.

² In: Hüne, *die Oxalsäurebestimmung im menschl. Harn* (Inaug. Diss., Göttingen, 1901).

7^o Méthodes d'Autenrieth et Barth ¹.

L'urine d'une journée est additionnée d'un excès de chlorure de calcium, puis d'ammoniaque jusqu'à réaction fortement alcaline ; on laisse reposer dix-huit à vingt heures ; le lendemain on verse sur un petit filtre le liquide clair puis le précipité et on le lave avec un peu d'eau froide. Si l'on emploie un bon papier, la filtration ne demande pas plus d'une demi-heure, même avec 2 litres de liquide. Le précipité bien égoutté est recueilli dans un petit vase et dissous dans le moins possible d'acide chlorhydrique chaud ; il faut en général 30 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 15 pour 100 pour dissoudre l'oxalate de chaux d'une journée. La solution chlorhydrique est placée dans un flacon bouché à l'émeri et agitée énergiquement quatre ou cinq fois avec 150 à 200 centimètres cubes d'éther, renfermant 3 pour 100 d'alcool absolu. Si l'on a soin de choisir un flacon assez résistant, il suffit de le faire rouler sur lui-même pour réaliser facilement l'extraction. Tout l'éther est rassemblé dans un grand ballon de verre et laissé au repos pendant une heure. Il se rassemble au fond du ballon quelques gouttes de liquide aqueux que l'on sépare ; on verse l'éther sur un filtre sec. On ajoute au filtre 5 centimètres cubes d'eau pour prévenir la formation d'éther oxalique ; on distille l'éther et la plus grande partie de l'alcool, on agite s'il y a lieu le liquide avec un peu de noir de sang et on filtre. Le liquide parfaitement clair est concentré au bain-marie à 3 ou 5 centimètres cubes, on ajoute du chlorure de calcium, de l'ammoniaque jusqu'à réaction fortement alcaline ; on laisse reposer quelques temps et on acidifie faiblement avec l'acide acétique. On laisse passer une nuit et on recueille le précipité sur un petit filtre ; on le lave à l'eau froide, on calcine pour obtenir de l'oxyde de calcium ou bien on termine par un titrage au permanganate.

¹ Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn (*Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 327).

La méthode pondérale est incontestablement la meilleure, car le précipité d'oxalate peut très facilement retenir des substances réductrices. Jamais le résidu de la calcination ne renferme d'acides sulfurique ou phosphorique.

Cette méthode aurait, d'après ses auteurs, pour avantages de permettre d'opérer sur une quantité d'urine considérable, d'opérer l'extraction sur une solution d'acide oxalique plus concentrée, enfin d'éviter l'hydrolyse de l'acide oxalurique.

C. MÉTHODE DU TROISIÈME TYPE

8° Méthode d'Albahary ¹.

La technique d'Albahary est basée sur ce fait que l'oxalate de chaux est soluble dans un excès d'alcali et que les sels de magnésie ne précipitent pas l'acide oxalique dans un milieu alcalin parce qu'il y a formation d'oxalate magnésio-alcalin soluble.

La quantité d'urine de vingt-quatre heures est versée dans une capsule et additionnée de 50 centimètres cubes de CO^3Na^2 à 10 pour 100. On porte au bain-marie et on concentre la liqueur jusqu'au tiers de son volume. On ajoute à ce moment 20 centimètres cubes d'un mélange contenant pour 100 : 10 parties de MgCl^2 et 20 parties de AzH^4Cl ; on additionne de noir animal lavé aux acides; on agite de temps en temps le liquide qui continue à se concentrer au bain-marie. Une heure après l'addition de ces substances, le volume du liquide étant réduit au quart environ du volume primitif, on filtre à la trompe sans laisser refroidir; après avoir ajouté au filtrat de l'ammoniaque jusqu'à réaction fortement alcaline, on l'abandonne pendant douze heures. On jette alors sur un filtre simple et l'on ajoute au filtrat du CaCl^2 en petit excès et de l'acide

¹ *C. R. de l'Acad. des Sciences de Paris*, CXXXVI, p. 1681; thèse de la Faculté de Médecine, 1903-1904.

acétique jusqu'à réaction faiblement acide. On abandonne de nouveau pendant douze heures dans un endroit tiède. Tout l'oxalate de chaux est alors précipité. On le recueille sur un petit filtre et l'on dose l'acide oxalique. Pour cela on peut suivre deux méthodes : 1° dissoudre le précipité d'oxalate de chaux sur le filtre même dans SO_4H^2 dilué et titrer le filtrat par une liqueur de MnO^4K ; 2° calciner le filtre pour transformer l'oxalate de calcium en CaO et calculer l'acide oxalique correspondant.

Nous avons nous-même employé cette méthode au début de nos recherches ; nous avons cru depuis devoir l'abandonner, en particulier parce que le noir animal retient des quantités considérables d'acide oxalique. Nous avons voulu vérifier directement cette cause d'erreur : 45 milligrammes d'acide oxalique anhydre sont dissous dans 500 grammes d'eau, neutralisés avec l'ammoniaque, additionnés de noir animal lavé à HCl tant qu'il renferme de la chaux. Ce mélange est évaporé au bain-marie jusqu'à 100 centimètres cubes, filtré, on fait l'oxalate de chaux que l'on transforme en sulfate dans l'alcool absolu et qu'on pèse. On retrouve ainsi 0 gr. 0265 d'acide oxalique anhydre. Quand on voit M. Albahary, soit dans sa thèse, soit dans sa communication à l'Académie des Sciences du mois de mai 1912, retrouver dans l'urine la totalité et même plus de l'acide oxalique prévu, il faut bien admettre que cette cause d'erreur est en partie compensée par une autre dont on ne peut prévoir la grandeur. C'est pour ces raisons que nous avons cru devoir abandonner les résultats que nous avait donnés cette méthode.

D. MÉTHODES DU QUATRIÈME TYPE

9° Méthode de Morel et Sarvonat.

1° *Défécation.* — Les organes broyés sont additionnés de 10 fois leur poids d'eau distillée, renfermant 1 pour 100 d'acide

sulfurique. Après deux heures de contact on sépare à l'essoreuse la partie liquide. Le gâteau est épuisé à deux reprises avec de l'eau acidulée avec l'acide sulfurique.

S'il s'agit du sang, il est laqué par addition de 10 volumes d'eau distillée. Quant à l'urine, elle est traitée directement.

Le liquide aqueux ainsi obtenu est additionné de réactif phosphotungstique jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité et que l'on obtienne un liquide clair comme de l'eau de roche. Voici la formule du réactif que nous employons :

Acide phosphotungstique . . .	100 grammes.
Acide sulfurique à 60 degrés . .	70 —
Eau distillée, q. s. p.	1 litre.

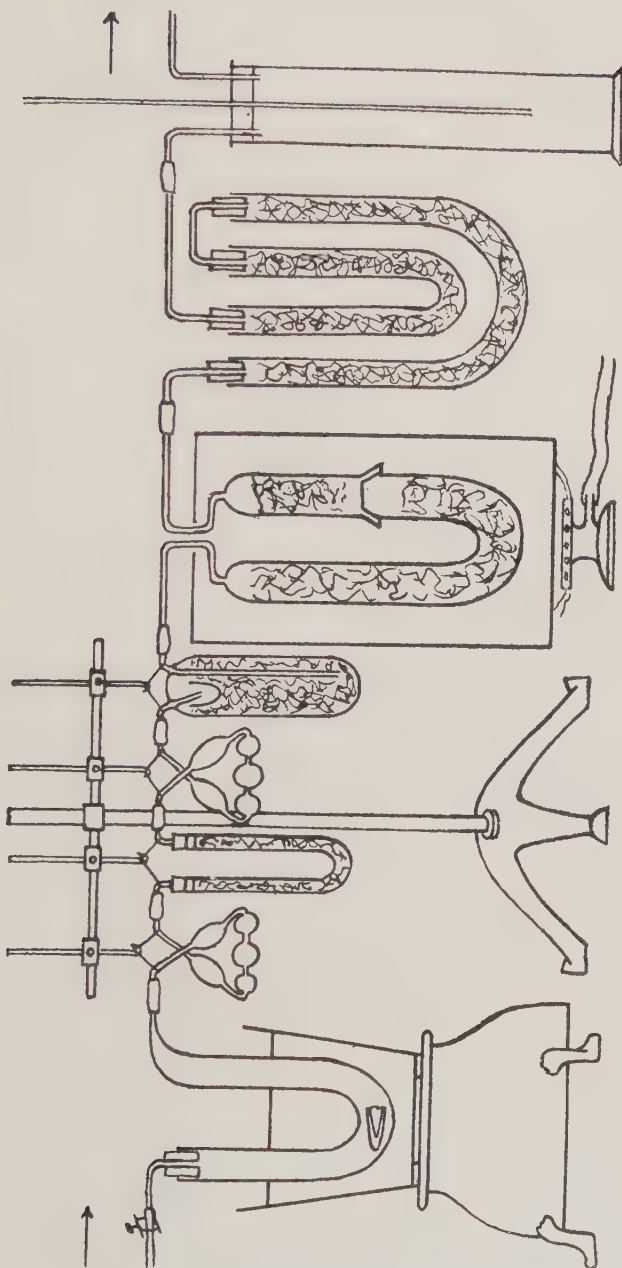
Le précipité obtenu est séparé par un essorage et lavé soigneusement à l'eau additionnée de un dixième de son volume de réactif phosphotungstique.

Le liquide déféqué est parfois coloré en rose violacé ; d'autrefois, il se trouble à la longue et abandonne un précipité crayeux d'acide tungstique, ces altérations sont sans importance.

Dans ce liquide, on élimine l'excès d'acide phosphotungstique de la façon suivante : le liquide est additionné d'ammoniaque jusqu'à neutralisation, puis ramené à réaction très légèrement acide par addition d'acide sulfurique dilué. Le précipité de phosphotungstate d'ammoniaque exige quelques heures pour se former ; il est ensuite séparé par centrifugation.

2° Séparation de l'acide oxalique. — Le liquide est concentré au bain-marie jusqu'à 50 centimètres cubes, puis alcalinisé par l'ammoniaque et additionné de chlorure de calcium à 10 pour 100 et d'un excès d'acide acétique.

Au bout de vingt-quatre heures de repos, le précipité de sels de chaux est recueilli par centrifugation et rassemblé au fond d'un tube à centrifuger de 1 centimètre de diamètre. Le fond du tube est détaché à l'aide d'un trait de diamant. On a



ainsi un culot renfermant sensiblement tout l'oxalate de chaux, avec un peu de tungstate de chaux et quelques impuretés organiques.

3° *Dosage*. — Nous utilisons pour doser l'acide oxalique contenu dans ce précipité la propriété qu'à ce corps de se décomposer sous l'influence de la chaleur en donnant de l'anhydride carbonique et de l'oxyde de carbone suivant l'équation :



Il est facile de doser l'oxyde de carbone en utilisant la technique que le professeur A. Gautier a indiquée pour doser ce gaz dans l'air normal. Nous avons modifié sur quelques détails l'appareil du professeur Gautier et voici en quoi consiste celui que nous avons adopté.

La décomposition de l'oxalate de chaux se fait en présence d'acide sulfurique pur dans un tube en U en verre épais de 2 centimètres de diamètre et de 25 centimètres de hauteur environ. Une extrémité est reliée par un bouchon à un tube de caoutchouc fermé par une pince ; ce tube est assez long pour permettre de puiser de l'air pur hors du laboratoire. L'autre extrémité du tube en U est effilée et raccordée au reste de l'appareil. Le fond du tube est plongé dans un bain d'huile.

Nous disposons à la suite un barboteur renfermant de la potasse à 40 pour 100, un tube en U renfermant des perles de verre imprégnées de la même solution de potasse, un barboteur renfermant de l'acide sulfurique concentré, un tube à chlorure de calcium et enfin l'appareil à doser l'oxyde de carbone.

Cet appareil se compose d'un tube en U long de 30 centimètres, large de 1 centimètre et formé de deux branches égales. La branche la plus longue renferme de l'anhydride iodique bien pur et séché dans un courant d'air à 200 degrés. La petite branche longue d'une dizaine de centimètres renferme du cuivre en poudre réduit par l'hydrogène, parfaitement pur

et sec. Cette branche est fixée sur la première par un rodage à l'émeri. Les deux branches sont disposées de façon à pouvoir être introduites dans une étuve chauffée à 120 degrés. Pour plus de commodité, on peut courber à angle droit la partie inférieure de l'appareil à mi-hauteur.

Nous plaçons à la suite un appareil desséchant ; un régulateur de pression assurant une dépression de 30 à 40 centimètres d'eau et facilement réglable ; enfin une trompe faiblement ouverte.

Voici le mode de fonctionnement de l'appareil :

Les tubes à anhydride iodique et à cuivre sont séchés, refroidis et pesés à un dixième de milligramme près.

Le précipité d'oxalate de chaux est introduit dans le tube en U avec 10 centimètres cubes environ d'acide sulfurique pur, le tube de caoutchouc est fermé à l'aide de la pince, on s'assure de l'étanchéité de l'appareil. L'étuve est chauffée à 120 degrés et maintenue à cette température. Le bain d'huile est chauffé à 150 degrés pendant une heure, puis à 200 degrés pendant une demi-heure. On met en marche l'aspirateur ; on ouvre la pince et on balaye l'appareil pendant quatre heures à l'aide d'un courant d'air pur. La vitesse de ce courant d'air doit être à peu près celle des combustions organiques ; on la règle à l'aide de la pince. Au bout de ce temps, on sépare les tubes à anhydride iodique et à cuivre, on les laisse refroidir dans un exsiccateur et on les pèse. La perte de poids du tube à anhydride iodique, multipliée par 2,17 et l'augmentation du poids du cuivre multipliée par 1,77, représentent le poids d'acide oxalique $C^2O^4H^2$. Les deux chiffres doivent être identiques ; cependant il est très difficile de dessécher parfaitement l'anhydride iodique, et nous ne nous sommes occupés que des variations du poids du cuivre.

Nous avons soumis cette méthode au contrôle de l'expérience :

1° On met directement dans le tube en U 90 milligrammes d'acide oxalique anhydre ; on trouve un poids d'iode fixé par

le cuivre de 0 gr. 0499, correspondant à 88 mgr. 4 de $C^2O^4H^2$. L'erreur est de 1 mgr. 6.

2° On dissout 90 milligrammes d'acide oxalique $C^2O^4H^2$ dans 100 centimètres cubes d'eau, et on effectue toute la série d'opérations indiquées. On trouve en iode fixé sur le cuivre 0 gr. 0494 correspondant à 87 mgr. 5 du $C^2O^4H^2$.

3° 25 centimètres cubes de sang de cheval défibriné son additionnés de 90 milligrammes d'acide oxalique anhydre, on effectue toute la série d'opérations indiquées. On trouve en iode fixé sur le cuivre 0 gr. 0473, correspondant à 83 mgr. 7 de $C^2O^4H^2$. L'erreur est de 6 mgr. 3.

10° Méthode de Lœper et Béchamp.

MM. Lœper, Béchamp et Tonnet ont institué en même temps que nous et indépendamment une méthode de dosage de l'acide oxalique basée sur les mêmes principes que la nôtre. Voici la technique qu'ils emploient pour doser l'acide oxalique dans l'urine¹ :

1° Faire bouillir l'urine avec une solution à 10 pour 100 d'HCl et filtrer ;

2° Traiter par une solution à 10 pour 100 de phosphotungstate de soude jusqu'à complète précipitation ; filtrer ;

3° Précipiter l'excès de réactif par l'ammoniaque en ayant soin de maintenir une légère acidité pour faire un précipité insoluble de phosphotungstate d'ammoniaque et filtrer.

4° Neutraliser la liqueur par l'ammoniaque et ajouter du chlorure de calcium. Réacidifier par l'acide acétique et laisser déposer douze à vingt-quatre heures ; filtrer.

5° Laver le précipité à l'eau bouillante et à l'alcool et vérifier si le permanganate est réduit par l'eau de lavage.

¹ Lœper, l'Oxalurie, rapport présenté au XIII^e Congrès Français de Médecine, Paris, 1912, p. 8.

6° Doser avec le permanganate qui ne peut plus être réduit que par l'acide oxalique.

Loeper reconnaît¹ que la plupart des méthodes employées pour l'urine ne sont pas assez sensibles pour qu'on puisse les appliquer sans modification au dosage du sang et des tissus.

Il emploie dans ces cas le molybdate d'ammoniaque et le phosphotungstate de soude et effectue dans la plupart des cas le dosage, terminal par la transformation en CO; on peut aussi employer la pesée ou le permanganate, au moins dans les tissus riches en oxalate et à la condition que la défécation initiale soit complète. Voici les deux méthodes de cet auteur.

1° *Méthode au molybdate.* a) Extraction par HCl à 1 pour 100. Défécation par le molybdate d'ammoniaque et précipitation par H²S du molybdate en excès, puis évaporation du liquide; b) Neutralisation par l'ammoniaque, précipitation par un excès de Ca Cl² en présence de phosphate acide de soude, centrifugation du précipité, puis dessiccation; c) Décomposition par l'acide sulfurique à la trompe à mercure. Extraction des gaz, dosage du CO formé tantôt par combustion eudiométrique tantôt par l'indice iodique suivant la technique de Nicloux. L'oxyde de carbone a toujours été caractérisé par son spectre.

2° *Méthode au phosphotungstate de soude.* — Elle est identique dans les premiers temps à celle que Loeper emploie pour les urines.

Le dosage peut se faire avec le permanganate si l'on s'est assuré qu'il n'existe pas de matières organiques, et, de façon plus précise, par la transformation de l'oxalate comme précédemment en CO.

Pour notre part, nous avons toujours trouvé de grandes difficultés, voire même une impossibilité, à déterminer la limite des réductions du permanganate dans ces conditions de dilution.

¹ Loeper, *idem*, p. 17.

CHAPITRE III

ORIGINES DE L'ACIDE OXALIQUE HYDRATES DE CARBONE ET CORPS DIVERS

L'acide oxalique faisant partie de la plupart des aliments, il est naturel qu'une partie de celui de l'organisme animal ait une origine alimentaire. Mais, même en supprimant tout apport d'acide oxalique en nature, par exemple par le régime lacté absolu, on trouve encore de l'acide oxalique dans l'urine du chien (Fürbringer¹) et de l'homme (Mohr et Salomon²); on en trouve même après plusieurs jours de jeûne absolu chez le chien (Lüthje³.) C'est donc qu'il y a chez l'animal une part d'acide oxalique *exogène* introduit en nature; une part d'acide *virtuel* sorti indirectement des aliments; une part d'acide *endogène* venu des tissus. Comme il n'y a pas de différence essentielle entre les corps ternaires ou quaternaires de l'alimentation et ceux de l'organisme; comme le seul moyen d'étudier l'action des uns et des autres est de les introduire artificiellement dans l'organisme, c'est donc à la fois l'acide oxalique virtuel et l'acide endogène que nous aurons en vue en étudiant la part que peuvent avoir dans leur origine les diverses substances.

¹ *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1876, p. 143.

² *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1901, Bd. LXX, p. 143.

³ *Zeitsch. f. klin. Med.*, Bd. XXXV.

L'ACIDE OXALIQUE ET LES HYDRATES DE CARBONE

L'acide oxalique provient-il dans l'organisme animal des hydrates de carbone ? On a invoqué dans ce sens les données de la chimie, de la bactériologie, de la botanique et de l'expérimentation. Nous rappellerons d'abord les arguments qui ont été apportés en faveur de cette opinion ; nous montrerons ensuite que, s'ils permettent de supposer une telle origine pour l'acide oxalique chez l'animal, ils n'en fournissent pas cependant la démonstration.

1^o Données chimiques.

En chimie, on sait que l'oxydation des hydrates de carbone est susceptible de donner de l'acide oxalique. L'oxydation nitrique du sucre fut son premier mode de production, d'où le nom d'acide saccharique sous lequel le désignait Bergmann. L'oxydation de la cellulose est encore le mode de préparation le plus répandu. Tollens ¹ l'a obtenu en oxydant l'acide lévulique par l'acide nitrique ; Kiliani ² en oxydant la lévulose par l'oxyde d'argent à chaud.

2^o Données bactériologiques.

Nous étudierons sous ce titre ce que l'on sait de la formation d'acide oxalique non seulement par les microbes, mais aussi par les champignons inférieurs. Par leurs méthodes d'études, par leurs modes d'action, ces catégories de végétaux ne peuvent guère se séparer.

On connaît un certain nombre de ferments organisés qui jouissent de la propriété de faire de l'acide oxalique aux dépens des hydrates de carbone.

¹ *Handb. der Kohlenhyd.*

² *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 1880, p. 2307.

C'est ce qui résulte surtout des recherches de Zopf¹, de Wehmer², de Banning³.

Lermer⁴ avait déjà trouvé de l'acide oxalique dans des fermentations du sucre. De Bary⁵ l'a vu se former sous l'influence de la *Peziza sclerotiorum* et l'attribue à l'oxydation insuffisante des sucres. Duclaux⁶ exprime la même opinion à l'égard de l'*Aspergillus niger*.

Zopf étudie un certain nombre de bactéries capables de produire la fermentation acétique : *B. aceti*, *acetigenum*, *acetosum*, *kutzingianum*, *pasteurianum*, *xylinum*; il constate que ces microbes font de l'acide oxalique quand le milieu renferme du sucre de raisin et non en l'absence de ce corps. Parmi les champignons Zopf⁷ signale le *Saccharomyces Hansenii* comme susceptible de former aux dépens de certains hydrates de carbone, non de l'alcool, mais de l'acide oxalique; cette formation d'acide oxalique se manifeste aux dépens de la galactose, de la dextrose, de la saccharose, de la lactose, de la maltose, de la dulcité, de la glycérine. Les cultures peuvent du reste être conservés durant des mois avant que l'acide oxalique y soit abondant.

Wehmer⁸ a cultivé un certain nombre d'espèces de champignons sur des milieux minéraux très simples et a déterminé quantitativement l'acide oxalique produit. Quoique sa méthode du dosage ne soit pas absolument exacte, ses résultats ont cependant une valeur comparative. Sur des milieux glucosés, l'*Aspergillus niger* faisait de grandes quantités d'acide oxalique, les autres espèces en faisaient beaucoup moins.

¹ *Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch.*, Bd. XVIII, p. 32, 1889; Bd. VII, 94.

² *Botan. Zeitung*, 1891, Bd. LXIX.

³ *Centralb. f. Bakt.*, 1902, 2^{te} Abth., Bd. VIII, p. 395; *Centralb. f. Bakt.*, 1897, Bd. III, p. 102.

⁴ *Polytech. Journal*, 1866, p. 227.

⁵ *Botan. Zeitsch.*, 1886, p. 400.

⁶ *Encycl. Chimique*, 1883, t. IX, p. 219.

⁷ *Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch.*, 1889, p. 94.

⁸ *Botanische Zeitung*, 1891, p. 290.

Dans les cultures du *Mucor Roaxii*, Calmette ¹ a vu apparaître un acide qu'il regarde comme de l'acide oxalique.

Banning a essayé l'action d'un nombre plus considérable de microbes; il s'adressa surtout à ceux qui jouissent du plus grand pouvoir oxydant; il les cultiva sur milieu solide pour assurer plus largement le contact de l'air, et sur un milieu légèrement acidulé par l'extrait de viande. La formation d'acide oxalique se manifestait par l'apparition au pourtour de la colonie d'une couronne plus ou moins riche de cristaux d'oxalate de chaux en octaèdres très bien formés; dans quelques cas l'oxalate de chaux se forme en assez grande abondance pour pouvoir être caractérisé chimiquement.

Il a étudié ainsi quinze espèces microbiennes en ajoutant au milieu nutritif un certain nombre de substances ternaires ou azotées. Nous ne retiendrons ici que celles des expériences qui nous intéressent. La dextrose s'est montrée dans la plupart des cas seule susceptible de former de l'acide oxalique, les autres sucres se comportaient de façon très variable suivant les espèces microbiennes. Dans le même ordre d'idées, certains alcools, en particulier la glycérine, l'érythrite, la mannite se trouvent parfois susceptibles de donner de l'acide oxalique.

3° Données botaniques.

Chez les plantes plus élevées, il y a peut-être aussi des relations entre l'acide oxalique et les hydrates de carbone. Liebig, en 1840, le regardait comme un produit intermédiaire entre l'acide carbonique et les sucres, idée aujourd'hui bien abandonnée (Sanio ², Holzner ³, Aë ⁴), malgré les recherches faites dans ce sens par Berthelot et André ⁵; — en réalité

¹ *Ann. Inst. Pasteur*, 1892, VI, p. 604.

² *Monatsber. Akad.*, Berlin, 1857.

³ *Flora*, 1867, p. 497.

⁴ *Flora*, 1869, p. 177.

⁵ *Comp. rend. Acad.*, 1886, t. CII, p. 995; *Annales Phys. et Chim.*, 1887.

(Czapek¹), plus l'assimilation de l'acide carbonique est active et plus la production d'acide oxalique est intense.

4° Données expérimentales.

Les faits, surtout chimiques, que nous avons rapportés plus haut, ont trouvé leur écho dans les hypothèses physiologiques ; ce furent surtout les médecins frappés des rapports de l'oxalurie et du diabète qui proposèrent et soutinrent ces idées. Prout, Primavera, Cantani sont de ce nombre. Malheureusement les expériences ne confirmèrent pas ces idées. Elles sont du reste peu nombreuses et bien peu concluantes.

Gaglio² trouve de l'oxalate de chaux dans l'urine et dans le sang de la grenouille immobilisée ; il le retrouve même après l'ablation du foie et en conclut qu'il ne tire pas son origine du glycogène.

Les autres auteurs ont étudié l'excrétion urinaire de l'animal ou de l'homme soumis à des régimes alimentaires divers. Nous exposerons ici leurs recherches, dont nous discuterons plus loin la valeur.

Wesley Mills³ a opéré sur une chienne de 31 kilogrammes nourrie successivement de viande — de viande et de graisse — de viande et de pain. L'acide oxalique dosé dans l'urine par la méthode de Schulzen était dans les trois périodes correspondantes de 11 mg. 1 ; 5 mg. 4 ; 3 mg. 6 par jour. C'est donc avec l'alimentation la plus riche en hydrocarbonés qu'elle atteint son minimum.

Luthje⁴ chez le chien et chez l'oie ne voit pas d'augmentation due aux hydrates de carbone.

Stradomsky⁵ a étudié sur trois hommes adultes sains les variations de l'excrétion urinaire de l'acide oxalique sous

¹ *Bioch. der Pflanzen*, t. I, p. 425.

² *Archiv. per le Sc. med.*, 1884, p. 385.

³ *Virchow's Arch.*, 1885, Bd. XCIX, p. 305.

⁴ *Bedeutung den Oxals. (Zeitsch. f. klin. Med.)*, 1898, Bd. XXXIX, p. 271).

⁵ *Arch. f. pathol. Anal.*, 1901, Bd. CLXIII, p. 404.

l'influence de divers régimes. En prenant comme base d'appréciation le chiffre d'acide oxalique produit avec une alimentation mixte, il constate que ce chiffre diminue avec tout régime où prédomine une classe d'aliments, mais l'excrétion est minima avec les hydrates de carbone.

P. Mayer¹, Hildebrant² donnent au lapin des doses énormes de sucre, d'acide glycuronique ou saccharique et observent une légère plus value de l'acide oxalique.

Helen Baldwin³ obtint de même chez le chien une augmentation de l'acide oxalique en lui faisant ingérer des doses de glucose énormes, suffisantes pour provoquer des troubles digestifs et généraux.

Etienne et Parisot⁴ ont soumis, en vue d'autres recherches, un lapin à une alimentation où prédominait le glucose : ils ont vu que l'urine renfermait une plus grande quantité de chaux empruntée au squelette, et ont constaté sans faire de dosage, que cette urine contenait en abondance des cristaux d'oxalate de chaux.

Loeper⁵ injecte une solution sucrée sous la peau de l'homme et ne voit qu'une augmentation de l'acide oxalique urinaire de 2 à 3 milligrammes, en somme négligeable.

5° Conclusions.

Que conclure de ces données ? La transformation des hydrates de carbone en acide oxalique est *à priori* très possible, elle est chimiquement très plausible et très facile à expliquer. Les faits bactériologiques la confirment. Il y a cependant des réserves à faire sur ce point. Wehmer, après avoir constaté que certains champignons font de l'acide oxalique aux dépens

¹ *Journal of exp. Med.*, V, p. 27.

² *Soc. de Biol.*, novembre 1912.

³ *Zeitsch. f. phys. Med.*, Bd. XLVII; *Congress f. inn. Med.*, 1901, p. 393.

⁴ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 141.

⁵ *XIII^e Cong. fr. de Méd.*, p. 27.

du sucre, a soin d'ajouter que cette propriété n'est spécifique, ni de la part de la plante, ni de la part de l'aliment qui lui est offert.

Tous les champignons inférieurs sont vraisemblablement pourvus de cette propriété, mais pour la mettre en évidence il faut savoir recourir à des artifices et savoir déceler cette production même là où elle se dissimule. Ces végétaux sont également capables, ainsi que l'a vu Wehmer, de détruire l'acide oxalique; ce que nous retrouvons à la fin de l'expérience ne peut représenter que la différence entre l'acide oxalique produit et l'acide oxalique détruit. En ajoutant au milieu de culture du carbonate de chaux on fixe l'acide oxalique au moment de sa production, on le soustrait ainsi à une destruction ultérieure et on peut ainsi mettre en évidence une formation plus considérable ou même inaperçue dans le cas de certaines espèces. Wehmer a constaté de plus que la formation d'acide oxalique est toujours fonction d'un grand nombre de conditions qui influent sur son intensité et en particulier du choix des aliments azotés. Wehmer finit par regarder cette production comme le résultat général des processus de nutrition; quel que soit l'aliment mis à la disposition de la plante, si les circonstances s'y prêtent celle-ci fera de l'acide oxalique, mais la présence des hydrates de carbone ne sera pas indispensable.

Voyons ce qu'il faut penser des essais faits sur l'animal avec des régimes divers.

Aucune des expériences faites dans ce sens ne tient compte de l'élimination intestinale de l'acide oxalique, et nous verrons qu'elle est loin d'être négligeable. On sait que l'acide phosphorique s'élimine tantôt par le rein, tantôt par le tube digestif, suivant que l'élimination est plus ou moins végétale, plus ou moins riche en chaux¹. Il est fort possible que l'acide oxalique obéisse aux mêmes lois.

D'autre part, chez l'animal ou chez le champignon, l'acide oxalique est soumis, pensons-nous, à un processus de destruc-

¹ Lamblig, *Biochimie*.

tion. Aussi la teneur de l'urine en ce corps ne peut représenter qu'une résultante, une somme algébrique de deux processus inverses. Si un régime donné fait augmenter ou diminuer ce chiffre, rien ne prouve qu'il n'a pas agi pour modifier l'oxalicolyse, soit en altérant le fonctionnement des organes, soit en épargnant par voie de substitution un corps plus résistant, soit en fixant et retenant l'acide oxalique formé.

Ce qui tendrait à prouver que l'augmentation d'acide oxalique que l'on observe en pareil cas est bien en effet secondaire, c'est qu'elle est hors de proportion avec la quantité d'aliments introduits. Hildebrant et Mayer font ingérer au lapin plus de 60 grammes de sucre et 30 grammes d'acide glycuronique pour observer seulement une plus-value de quelques centigrammes d'acide oxalique : dans ces conditions les accidents toxiques observés sont peut-être responsables de cette minime oxalurie.

En somme, l'origine hydrocarbonée de l'acide oxalique dans l'organisme animal est théoriquement possible, mais on n'en a pas la preuve expérimentale.

L'ACIDE OXALIQUE ET LES GRAISSES, ETC.

Les recherches sur le rôle des graisses dans la production de l'acide oxalique sont peu nombreuses et nous pouvons dire de suite que leurs résultats ont été plutôt négatifs.

Wehmer a vu quelques champignons faire de l'acide oxalique aux dépens de l'acide oléique ; mais la formation de ce corps est pour lui un fait banal, lié à la nutrition de quelques espèces.

Hammerbacker, Wesley Mills, Luthje ont ajouté à l'alimentation d'un chien de la graisse en quantité considérable ; ils l'ont même, pendant quelques jours nourri exclusivement de graisse et jamais ils n'ont vu d'augmentation démonstrative de l'acide oxalique.

Mentionnons ici, pour n'y plus revenir, les expériences faites avec des corps que l'on supposait devoir se former dans l'organisme. L'acide acétique s'est montré inefficace chez le chien et le lapin ; les acides glycoliques et glyoxyliques sont inactifs chez le chien, actifs chez le lapin (Dakin¹, Eppinger). Le glycol éthylénique se montre très actif chez le chien (Pohl) et le lapin (Dakin).

Jastrowitz², chez le chien soumis au régime lacté, a essayé les acides malonique, succinique et glutarique, à la dose de 10 grammes pour un animal du poids de 9 kg. 500. L'acide oxalique sous l'influence de ces corps passa de 3-4 milligrammes à 2-3 centigrammes. Mais il faut bien reconnaître que ce sont autant de corps dont la signification et même la présence dans l'organisme sont plus ou moins douteuses.

¹ *Journal of biol. Chem.*, 1907, vol. VIII, p. 57.

² *Bioch. Zeitsch.*, 1910, Bd. XXVIII, p. 42.

CHAPITRE IV

L'ACIDE OXALIQUE ET L'ALBUMINE

L'acide oxalique a avec l'albumine les mêmes relations qu'avec les sucres. La chimie montre entre ces corps une filiation incontestable, mais seulement dans les réactions bien brutales pour nous éclairer sur les phénomènes physiologiques. L'étude des infiniment petits nous montre que cette transformation est réelle dans quelques cas, mais quand on arrive aux animaux plus élevés, les résultats deviennent discordants et l'origine albuminoïde de l'acide oxalique devient simplement possible, mais non démontrée.

1° Données chimiques.

La destruction des matières albuminoïdes soit par oxydation, soit par hydrolyse, donne toujours naissance à de l'acide oxalique.

Hatschett¹, en 1799, observe que, sous l'influence de l'acide azotique en excès, l'albumine se dissolvait, se décomposait et finissait par donner de l'acide oxalique.

Mülhauser², en distillant l'albumine en présence d'acide azotique et d'acide chlorhydrique ; Nencki et Sieber³, avec l'acide nitrique fumant ; Hlasivetz et Habermann⁴, avec le

¹ *Philosoph. Transact.*, 1799 ; *All. Journ. f. Chem.*, Bd. VI, p. 305.

² *Liebig's Ann.*, 1854, Bd. XC, p. 171.

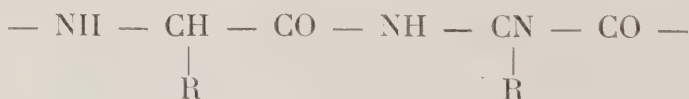
³ *Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch.*, 1895, Bd. XVIII, p. 394.

⁴ *Liebig's Ann.*, 1871, Bd. CLIX, p. 304.

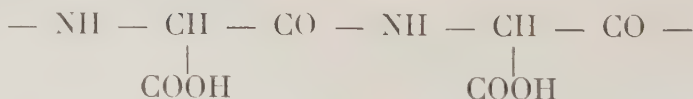
brome ; Habermann et Ehrenfeld¹, avec l'acide azotique à chaud, obtiennent de l'acide oxalique. Ssadikow², van Melchenbek³ arrivent à des résultats analogues.

Schutzenberger⁴, en pratiquant l'hydrolyse barytique de diverses albumines y trouve constamment de l'acide oxalique. Avec 100 grammes d'ovalbumine sèche, il obtient de 4 gr. 50 à 24 grammes d'oxalate de baryte, suivant la température et la quantité de baryte ; de plus, la quantité d'ammoniaque libérée se trouve dans la proportion de 2 molécules pour 1 molécule d'acide carbonique ou oxalique. Il admet qu'il existe dans l'albumine un groupement oxaminique, décomposé par l'hydrolyse.

Ehrmann⁵ étudie les produits d'oxydation de l'albumine sous l'influence de l'eau oxygénée ou du permanganate de potasse. On obtient ainsi des corps azotés, riches en oxygène (34,09 o/o), ayant fonction d'acides polyvalents (Maly⁶), les acides peroxyprotéiques. Il admet que la dégradation de l'albumine se fait suivant les stades suivants, en supposant avec Hofmeister que la glycyglycine en forme le squelette :



s'oxyde en :



¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 231.

² *Bioch. Zeitsch.*, 1909, Bd. XXI, p. 35.

³ *Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1877, vol. XI, p. 572.

⁴ *Annales de Chimie*, 1879, 5^e série, XVI, p. 289 ; *Acad. des Sciences*, 1885, CI, p. 1267 et 1886, t. CII, p. 1296.

⁵ *Die Peroxyproteinsäuren* (Inaug. Dissert., Strassburg, 1903).

⁶ *Monatsch. f. Chem.*, 1889, Bd. IX et X.

qui perd CO^2 en donnant :



qui s'oxyde en :



ces derniers complexes étant capables de donner par hydrolyse de l'oxamide, de l'acide oxamique, de l'acide oxalique, de l'ammoniaque.

Seemann¹ en oxydant la galatine ou l'ovalbumine par le permanganate de chaux trouve de l'acide oxalique. Breine et Baudisch² en trouvent aussi en oxydant les cheveux humains par l'eau oxygénée. On a également étudié l'action des oxydants sur les produits de désagrégation des albumines. Maly³ traite les acides peroxyprotéiques par la baryte ou par la potasse fondante et il trouve 24 o/o d'acide oxalique. Von Fürth⁴ étudie les produits de l'hydrolyse barytique des acides peroxyprotéiques; il y trouve constamment une certaine quantité d'acide oxalique, des acides amidés riches en azote et il reste des acides désaminoprotéiques.

Engel⁵ oxyde le glyocolle par le permanganate de potasse et obtient de l'acide oxamique

$$\begin{array}{c} \text{CONH}^2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$$

L'hydratation, très facile, de ce corps donnerait ensuite de l'acide oxalique. « Le glyocolle serait donc... une des sources de cet acide dans l'organisme. »

Cette idée fut reprise en 1904 par Kutscher et Schenck, ces auteurs se basant sur les résultats de l'oxydation de la gélatine par le permanganate de chaux⁶ qui donne de l'acide oxamique.

¹ *Monatsh. f. Chem.*, Bd. VI, p. 140 et 144.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1907, Bd. LII, p. 159.

³ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1905, Bd. XLIV, p. 229.

⁴ *Beitr. z. Chem. phys.*, 1905, Bd. VI, p. 374.

⁵ *C. R. Acad. Sc.*, 1874, t. LXXIX, p. 808.

⁶ *Ber. d. deutsch. Gesellsch.*, 1904, heft 13.

Ils pensent que l'alimentation par la gélatine augmente l'excrétion d'acide oxalique par le mécanisme suivant : il y aurait formation de glycocolle, puis d'acide oxamique qui se décompose en acide oxalique et ammoniacque.

L'oxydation du glycocolle par l'oxyde de cuivre en présence de soude donne de l'acide oxalique (Traube¹); d'autre part, Dakin², en oxydant par l'eau oxygénée divers acides amidés et en particulier le glycocolle, n'a pas obtenu d'acide oxalique.

2° Données bactériologiques.

Les données expérimentales sont ici fort peu nombreuses.

Gautier et Etard³ trouvent de l'acide oxalique dans la putréfaction des albumines, où il représente évidemment un produit microbien.

Wehmer⁴ a étudié l'action de divers microbes sur les acides amidés en suivant la même technique que pour les sucres. Il a essayé le glycocolle, la sarcosine, la leucine, l'urée, l'acide urique, la créatine, la créatinine, l'acide hippurique, la tyrosine : dans aucun cas il n'a obtenu d'acide oxalique.

Enfin Emmerling⁵ a obtenu de l'acide oxalique en cultivant le *Staphylococcus pyogenes aureus* sur l'ovalbumine; Proschkauer⁶ avec le bacille de la tuberculose sur un milieu peptoné.

Avec les moisissures, les résultats ne sont guère plus instructifs.

Hansen⁷ obtient de l'acide oxalique en cultivant le *Penicillium glaucum* sur de la gélatine.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1910, p. 763.

² Journ. of biol. Chem., 1906, vol. I, p. 171 et 822.

³ C. R. Acad. Sc., t. 94, p. 1.357 et 1598.

⁴ Centr. f. Bakt., 1902, 2^{te} abth, Bd. VIII, p. 395.

⁵ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1896, Bd. XXIX, p. 2725.

⁶ Chem. Centr., 1903, Bd. I, p. 1152.

⁷ Flora, 1889, p. 90.

Wehmer¹, ainsi que nous l'avons vu plus haut, a cultivé sur divers milieux un certain nombre de champignons inférieurs. La plupart des espèces étudiées font peu d'acide oxalique aux dépens des peptones. L'*Aspergillus niger* en particulier n'en fait pas quand on lui fournit de l'azote sous forme de sel ammoniacal, mais seulement quand on lui donne des peptones ou des sels organiques.

Emmerling² a étudié également l'*Aspergillus niger* : ce champignon peut former de l'acide oxalique aux dépens du glyocolle, de la sérine, de l'alanine, de l'asparagine, de l'acide aspartique, de l'acide glutamique, de l'acide pyrrolidinecarbonique, des peptones de Witte, de l'ovalbumine, de la gélatine. En milieu uniquement peptoné, Emmerling a pu obtenir au bout de quelques semaines une vraie bouillie d'oxalate d'ammoniaque.

Mentionnons encore que, chez les plantes, Holzner³ regarde l'acide oxalique comme un produit d'oxydation des protéines, Hansen⁴ également; Palladin⁵ le rattache à la formation de l'albumine aux dépens de l'asparagine et du sucre.

En général, les botanistes s'occupent plus de chercher le rôle de ce corps chez les plantes que de préciser les conditions de sa formation. Sur ce point on est à peu près réduit à des hypothèses.

3° Données physiologiques.

Nous envisagerons successivement les recherches qui ont été faites avec des régimes divers, avec des albumines pures, avec des acides amidés.

Wesley Mills⁶, au cours des expériences dont nous avons

¹ *Botan. Zeitsch.*, 1891, Bd. II, p. 233.

² *Centr. f. Bakt.*, 1903, Bd. X, p. 273.

³ *Flora*, 1864, 1866, 1867, 1868, 1869.

⁴ *Flora*, 1890, p. 152.

⁵ *Ber. d. deutsch. chem. Gesells.*, 1887, p. 325.

⁶ *Virch. Arch.*, 1885, Bd. XCIX, p. 305.

déjà parlé (p. 35), a nourri sa chienne avec de la viande et a obtenu une excrétion d'acide oxalique de 11 mg. 1 supérieure à celle que donnaient les autres régimes ; avec la viande et la graisse 5 mg. 4 ; avec la viande et le pain 3 mg. 6.

Lüthje¹, sur un chien à jeun depuis douze jours, trouve encore de l'acide oxalique dans l'urine et le fait augmenter par l'alimentation carnée.

Stradomsky², chez trois hommes adultes soumis à des régimes divers, trouve que l'oxalurie est maxima avec une alimentation mixte, puis avec une alimentation carnée.

Toutes les expériences de ce genre sont fautives : alimentation par la viande ne veut pas dire alimentation albuminoïde pure. La chair musculaire renferme en effet des nucléines, des produits extractifs, même de l'acide oxalique en nature que l'on ne doit pas négliger. D'autre part, les augmentations que l'on a observées du côté de l'acide oxalique sont trop minimes pour être démonstratives. Il y a lieu de compléter ces recherches par d'autres faites dans des conditions mieux définies.

Parmi les albuminoïdes pures, on n'a guère étudié que la gélatine. Cette substance est en effet très riche en glyocolle et il était permis de supposer que cet acide amidé se transformerait facilement en acide oxalique.

Voit remarque l'abondance des cristaux d'oxalate de chaux chez les chiens nourris de gélatine. Lommel³ essaie, chez l'homme, l'action de la gélatine à la dose de 40 grammes. Voici les chiffres d'acide oxalique qu'il trouve dans l'urine :

	Avant mg.	Après mg.
Premier sujet	16,25	23,25
—	6,80	14 »
Deuxième sujet.	7,80	27,50

¹ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1898, Bd. XXXV, p. 271.

² *Arch. f. path. Anat.*, 1901, Bd. CLXIII, p. 404.

³ *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1899, Bd. LXIII, p. 599.

Lecœur¹ opère dans les mêmes conditions et trouve les chiffres suivants :

Avant : milligr.	4,60	Après : milligr.	20,80
—	2,60	—	14,75
—	6,20	—	22,50
—	14,90	—	27,20

Mohr et Salomon² obtiennent également une oxalurie de 8-12 milligrammes avec 40 grammes de gélatine, plus élevée qu'avec le pancréas ou le ris de veau. Le tissu conjonctif leur donne des résultats analogues. Stradomsky, chez l'homme sain, observe de même avec la gélatine une augmentation d'un quart.

Loeper³ injecte sous la peau de l'homme 1 gr. 50 de gélatine pure et trouve dans l'urine une augmentation de l'acide oxalique de 17 milligrammes.

Resterait à savoir quel était le degré de pureté des gélatines employées par les divers auteurs : Rosenqvist⁴ avec de la glutone, variété de gélatine absolument pure, n'a obtenu aucune augmentation de l'acide oxalique. Il attribue les résultats des autres auteurs à la présence des traces de nucléines.

Enfin, Stradomsky⁵ et Salkowski⁶ ont essayé des albumines dérivées de la caséine. Salkowski donne à un chien, comme nourriture exclusive, de l'eucasine (ammonium caséine) et n'observe pas d'augmentation de l'oxalurie. Stradomsky, avec du plasmon, observe une diminution de l'acide oxalique par rapport au régime mixte. Les seuls produits définis issus de l'hydrolyse des albumines qui aient été étudiés sont la créatine, quelques acides amidés et l'oxamide.

Kuhne⁷, en se basant sur des données de chimie pure, admet que l'acide oxalique provient de la créatine. Lüthje admet

¹ Thèse méd., Paris, 1900.

² *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, LXX, p. 480.

³ *XIII^e Cong. fr. de méd.*, p. 27.

⁴ In Leyden, *Ernährungsther.*, 2^e Auf, 1904, Bd. II, p. 311.

⁵ *Berl. klin. Woch.*, 1900.

⁶ *Arch. f. path. Anat.*, 1901, Bd. CLXIII, p. 404.

⁷ *Physiol. Chem.*, 1868, p. 511.

cette hypothèse pour expliquer l'augmentation d'acide oxalique avec le régime carné. Klemperer et Tritschler¹ voient l'acide oxalique augmenter légèrement chez l'homme après ingestion de 2 gr. de créatine.

L'oxamide, d'après une hypothèse célèbre du Professeur Gautier, serait un des noyaux essentiels de la molécule d'albumine; Schützenberger, à la suite de ses expériences d'hydrolyse admet également l'existence de ce groupement.

Or, sa formule est $\begin{array}{c} \text{CO NH}^2 \\ | \\ \text{CO NH}^2 \end{array}$ d'où l'on peut facilement déduire par un processus de désamidation banal la formule de l'acide

oxamique $\begin{array}{c} \text{CON H}^2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ puis celle de l'acide oxalique: $\begin{array}{c} \text{COO H} \\ | \\ \text{COO H} \end{array}$

Ebstein et Nicolaier² ont cru reproduire chez l'animal par injection d'oxamide la lithiase oxalique; Krohl³ l'injecte à haute dose chez le chien et le chat, il observe également de la lithiase rénale. Tuffier⁴, Navarro⁵, de Rouville⁶ répètent ces expériences avec succès. Reinmöller⁷ injecte de l'oxamide chez les grenouilles, le chien et le lapin; elle est résorbée et éliminée en nature par le rein sous forme cristalline; ces cristaux se retrouvent dans l'urine et dans le parenchyme rénal qu'ils peuvent irriter et scléroser, mais l'auteur ne croit pas que l'oxamide bien exempte d'acide oxalique, conditions assez rarement réalisées, puisse faire de l'acide oxalique.

L'oxamate de soude a été essayé par Ebstein et Nicolaier⁸ chez le chien; il donne de petites concrétions dans le rein et de l'acide oxalique dans l'urine.

¹ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1902, Bd. XLIV, p. 342.

² *Congress. f. inn. Med.*, 1889.

³ *Arb. aus dem pharmak. Inst. zu Dorpat*, Bd. VII, 1891, p. 130.

⁴ *Arch. de Phys.*, 1893.

⁵ *Soc. Anatom.*, 1893.

⁶ *Monip. Méd.*, 1894, p. 473.

⁷ *Inaug. Dissert.* Rostock, 1905.

⁸ *Arch. f. path. Anat.*, 1897, Bd. CXLVIII, p. 369.

Leo Schwarz¹ l'injecte ou le fait ingérer au chien. Il en trouve 60 o/o dans l'urine à l'état de sel de calcium, et le reste à l'état d'urée; il ne se forme pas d'acide oxalique.

Reinmöller trouve que chez les grenouilles il donne de l'oxamate de chaux dans l'urine et des cristaux d'oxalate dans le rein; chez le cobaye et chez le lapin, le rein est bourré de cristaux d'oxamate de chaux, mais il ne se forme pas d'acide oxalique. Du reste, Gonnermann² n'a pas trouvé dans les tissus d'enzyme qui ait ce pouvoir.

Le glyocolle pour des raisons théoriques semblait devoir être un précurseur de l'acide oxalique.

Klemperer et Tritschler³ en font ingérer 2 grammes à l'homme et observent une plus-value de l'acide oxalique de 15 milligrammes en trois jours. En l'injectant au chien, ils ont une augmentation d'acide oxalique pendant plusieurs jours. D'autre part, Dakin⁴, chez le lapin, n'a pas obtenu d'oxalurie après l'injection de glyocolle.

Enfin, Jastowitz⁵, chez un chien qui ne prenait que 1 litre de lait, a essayé l'action de quelques acides amidés: l'oxalurie est montée de 6 milligrammes à 26 mg. 5 avec 10 grammes d'acide glutamique, à 31 mg. 1 avec l'acide aspartique à 33 milligrammes avec l'acide glutarique.

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1898, Bd. XLI, p. 60.

² *Apoth. Zeit.*, 1903, Bd. XVIII, p. 192.

³ *Journal of biol. Chem.*, 1907, III, p. 57.

⁴ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1900, Bd. XLIV, p. 337.

⁵ *Bioch. Zeitsch.*, 1910, Bd. XXVIII, p. 43.

CHAPITRE V

L'ACIDE OXALIQUE ET LES NUCLÉO-ALBUMINES

Les nucléo-albumines sont constituées par l'union d'une molécule d'albumine et d'une molécule de nucléine, facilement dissociables. La nucléine à son tour peut se dédoubler en albumine et acide nucléinique. L'albumine devra subir les transformations propres à la classe de corps à laquelle elle appartient; nous n'y reviendrons pas ici. L'élément caractéristique des nucléo-albumines étant l'acide nucléinique, c'est lui seul que nous aurons à étudier.

Les acides nucléiniques sont constitués par l'union de l'acide phosphorique, d'un hydrate de carbone qui est le plus souvent un pentose, de bases puriques et de bases pyridiques. Nous étudierons d'abord la destruction des acides nucléiniques dans l'organisme animal, en insistant surtout sur leur transformation en acide urique. Nous verrons ensuite quelle est la destinée de cet acide urique et quelle place on peut donner à l'acide oxalique parmi les produits de sa désintégration.

1° Acides nucléiques et acide urique.

On sait actuellement, depuis les travaux de Miescher, Schmiedeberg, Kossel, que les acides nucléiniques sont la substance mère de l'acide urique.

On fut amené à cette conception par la notion de la parenté chimique de l'acide urique et des bases puriques (Wöhler et Liebig); Kossel montra que les nucléines des tissus peuvent

donner par hydrolyse des bases puriques en assez grande quantité et émit l'idée que celles-ci donnaient naissance à l'acide urique.

Horbaczewski fournit la première démonstration expérimentale de cette transformation¹. Il fait macérer de la pulpe de rate avec du sang défibriné et obtient de l'acide urique; avec la pulpe de rate et de l'eau distillée, il obtient de la xanthine et de l'hypoxanthine.

Cette découverte fut le point de départ de toute une série de recherches qui se poursuivent encore. Actuellement, on démontre que :

Les acides nucléiniques peuvent donner des bases puriques in vitro ;

Les acides nucléiniques peuvent donner des bases puriques in vivo ;

Les bases puriques peuvent donner de l'acide urique in vitro ;

Les acides nucléiniques et les bases puriques peuvent donner de l'acide urique in vivo.

Ces transformations sont dues à des ferments solubles, dont certains ont été isolés.

A. Les acides nucléiniques peuvent donner des bases puriques in vitro.

L'hydrolyse des acides nucléiniques se réalise par divers procédés soit à l'aide de l'acide sulfurique à 10 pour 100 pendant pendant deux heures à 150 degrés, soit avec l'acide fluorhydrique à 20 ou 25 pour 100 pendant douze heures (Hugounenq et Morel²), soit avec l'acide nitrique à froid (Steudel³). Elle donne toujours comme produits terminaux de l'acide phosphorique, un sucre (hexose ou pentose), des bases puriques (guanine, adé-

¹ *Monatsheft f. Chem.*, Bd. X, p. 624, et Bd. XII, p. 221?

² *Comptes rendus Acad. des Sc.*, 1908.

³ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, Bd. XLVIII, p. 425; Bd. XLIX, p. 406; Bd. LIII, p. 14.

nine, xanthine ou hypoxanthine) et pyrimidiques (thymine, cytosine et uracile). C'est ce qui a été constaté pour l'acide thymonucléinique par Steudel¹, pour l'acide nucléinique de la levure par Kowalewsky², par Levene³; pour les acides du foie et du pancréas par Levene, pour la nucléoproteide de la rate (Levene⁴); pour l'acide guanylique par I. Bang⁵, par Steudel⁶. C'est encore ce qu'a montré l'hydrolyse sulfurique des divers organes : l'hypoxanthine, la xanthine dans le foie, la rate, les reins, les muscles (Kossel⁷); l'adénine dans le pancréas (Kossel⁸); diverses bases dans les testicules du taureau, le sperme de la carpe, le thymus du veau (Schindler⁹), le placenta humain (Ascoli¹⁰, Basso¹¹, Kikkoji et Risaburo Iguchi¹²), etc.

B. *Les acides nucléiniques peuvent donner des bases pures in vivo.*

Cette transformation se réalise sous l'influence des ferments figurés; dans l'autolyse des tissus; dans les organismes supérieurs.

Les levures (Iwanoff¹³), les bactéries (Plenge¹⁴), peuvent dédoubler dans ce sens les acides nucléiniques du thymus ou de la levure. L'action du *Bacillus coli* a été plus spécialement

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1908, Bd. LVI, p. 212.

² *Ibidem*, 1910, Bd. LIX, p. 248 et 262.

³ *Ibidem*, 1903, Bd. XXXIX, p. 4.

⁴ *Bioch. Zeitsch.*, 1907, Bd. V, p. 33.

⁵ *Ibidem*, 1910, Bd. XXVI, p. 293.

⁶ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1907, Bd. LIII, p. 339.

⁷ *Ibidem*, 1881, Bd. V, p. 267; 1882, Bd. VI, p. 422.

⁸ *Ibidem*, 1888, Bd. XII, p. 240.

⁹ *Ibidem*, 1889, Bd. XIII, p. 432.

¹⁰ *Zentralb. f. Phys.*, 1902, p. 124.

¹¹ *Arch. f. Gynækol.*, Bd. LXXVI, p. 162.

¹² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. LI, p. 401.

¹³ *Ibidem*, 1903, Bd. XXXIX, p. 31.

¹⁴ *Ibidem*, 1903, Bd. XXXIX, p. 190.

étudiée par Schittenhelm et Schröter¹ : ce microbe, aux dépens de l'acide thymonucléinique, fait divers produits d'hydrolyse et en particulier de l'acide oxalique.

Les bases puriques apparaissent au cours de l'autolyse des tissus, et toujours là où on est en droit de supposer une destruction intense des noyaux : dans le sang (Salomon²), dans le foie, le muscle (Salomon³, Salkowski⁴), dans la levure de bière (Schützenberger⁵, Kossel⁶, Kutscher⁷, Lehmann⁸), dans les capsules surrénales (Okerbloom⁹, Jones¹⁰) dans le pancréas (Kutscher), dans le thymus (Okerbloom), dans l'exsudat pneumonique (Müller¹¹).

Les conditions où l'on a trouvé chez l'animal les bases puriques en liberté sont avant tout celles dans lesquelles on peut escompter une destruction des tissus richement nucléés et des acides nucléiniques : sang et rate des leucémiques (Kossel¹², Jaksch¹³) ; tissu pancréatique (Baginsky¹⁴) ; cellules de la levure ; guanine dans le pancréas, le foie, le sperme, le muscle, la rate, le sang des leucémiques (Kossel¹⁵).

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1903, Bd. XXXIX, p. 203 ; 1903-1904, Bd. LX, p. 62 et 70 ; 1904, Bd. XLI, p. 284.

² *Ibidem*, 1878-1879, Bd. II, p. 65.

³ *Verh. d. phys. Gesell.*, Berlin, 1881.

⁴ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1890 XVII, Supplement-Bd., p. 77.

⁵ *Soc. Chim.*, 1874, XXI, p. 194.

⁶ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1882-1883, Bd. VII, p. 14.

⁷ *Ibidem*, 1903, Bd. XXXIX, p. 312.

⁸ *Ibidem*, 1885, Bd. IX, p. 563.

⁹ *Ibidem*, 1899, Bd. XXVIII, p. 60.

¹⁰ *Ibidem*, 1904, Bd. XLII, p. 35.

¹¹ *Verhand. d. natur. Gesell. Basel.*, 1901, Bd. III.

¹² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1879, Bd. III, p. 284 ; 1891, Bd. V, p. 267 ; 1882, Bd. VI, p. 422 ; 1886, Bd. X, p. 248. Scherer, *Verandl. d. phys. med. Gesell.*, Warzburg, 1852, II, p. 321 ; Mosler, *Virch. Arch.*, 1862, Bd. XXV, p. 142.

¹³ *Prager Festchrift*, 1890, p. 79.

¹⁴ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1883-1884, Bd. VIII, p. 395.

¹⁵ *Ibidem*, 1883-1884, Bd. VIII, p. 406.

Cette production constante de bases puriques se traduit par leur apparition, en faibles quantités il est vrai, dans les fèces (Burian et Schur¹, Schittenhelm²), et dans l'urine (Weintraut³, Krüger et Schittenhelm⁴) à l'état normal.

Enfin, quand on introduit dans l'organisme des acides nucléiques par voie digestive ou sous-cutanée, on peut augmenter, souvent dans une proportion considérable, l'azote des bases puriques contenues dans l'urine, indépendamment de l'acide urique (Minkowski, Burian et Schur).

C. Les bases puriques peuvent donner de l'acide urique in vitro.

L'oxydation des bases puriques par les méthodes chimiques n'a pas donné jusqu'ici de résultats pleinement satisfaisants. Parmi les tentatives de ce genre, nous ne retiendrons ici que les faits qui peuvent nous éclairer sur l'évolution de ces corps. L'oxydation de l'adénine par l'acide nitreux donne de l'hypoxanthine (Kossel⁵); la putréfaction de l'adénine et de la guanine donne respectivement de l'hypoxanthine et de la xanthine (Schindler⁶).

Enfin, s'il n'a pas été possible d'obtenir de l'acide urique par oxydation des bases puriques, la transformation inverse est réalisable : la réduction de l'acide urique par l'acide formique naissant donnerait naissance à la xanthine d'après Sundwick⁷. Fischer⁸ a pu réaliser la même transformation par une autre méthode.

La transformation des corps puriques en acide urique est par

¹ *Arch. f. d. ges. Phys.*, 1900, Bd. LXXX, p. 241.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1898, Bd. XIV, p. 364.

³ *Centr. f. inn. Med.*, 1895, Bd. XVI, p. 433.

⁴ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 152; 1905, Bd. XLV, p. 14.

⁵ *Ibidem*, 1886, Bd. X, p. 259.

⁶ *Ibidem*, 1899, Bd. XIII, p. 441.

⁷ *Ibidem*, 1897, Bd. XXIII, p. 476; 1898-1899, Bd. XXVI, p. 131.

⁸ *Deutsch. chem. Gesell.*, 1897, Bd. XXX, p. 555 et 2228.

contre possible, quand on fait intervenir des tissus vivants réduits en pulpe.

Horbaczewski¹, Spitzer² montrent que la rate dans ces conditions fait de l'acide urique, et cela aux dépens de ses purines; Wiener³, en ajoutant de l'hypoxanthine à de l'extrait du foie, obtient également de l'acide urique. La démonstration faite d'abord pour les oxypurines, fut ensuite étendue aux aminopurines par Schittenhelm et Jones.

D. Les acides nucléiniques et les bases puriques peuvent donner de l'acide urique in vivo.

Partant des données chimiques de Liebig et Wöhler, des rapports chimiques démontrés par Ranke⁴ et Körner⁵ entre l'hypoxanthine et l'acide urique, Mesner⁶ et Salkowski⁷ affirment l'origine purique de l'acide urique. Mais les premières expériences faites par Kerner, Nencki et Sieber dans ce sens sur le chien furent des succès : nous verrons plus loin à quoi tenait cet échec.

Horbaczewski⁸, le premier, constata que chez l'homme et chez le lapin l'ingestion de nucléine extraite de la rate augmentait l'acide urique; il crut devoir l'attribuer à la leucocytose et à la leucolyse consécutives à l'injection. Richter⁹, Weintraut¹⁰, montrèrent l'inexactitude de cette interprétation. Stadthagen¹¹ fit la même expérience chez le chien et n'obtint aucun résultat.

D'une façon générale, on peut dire que le chien détruit les

¹ *Monats. f. Chem.*, 1899, Bd. X, p. 624 et 1891, Bd. XII, p. 221.

² *Arch. f. Phys.*, 1889, Bd. LXXVI, p. 192.

³ *Arch. f. exp. Path.*, 1897, Bd. XLII, p. 273.

⁴ *Die Harnsäureausscheidung beim Menschen*, München, 1856.

⁵ Cité par Mossler, *Berl. klin. Woch.*, 1864.

⁶ *Zeitsch. f. ration. Med.*, 1868, Bd. XXXI, p. 144.

⁷ *Virch. Arch.*, 1870, Bd. L, p. 174.

⁸ *Monatsch. f. Chem.*, 1891, Bd. XII, p. 221.

⁹ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1895, Bd. XXVII, p. 290.

¹⁰ *Berl. klin. Woch.*, 1895, Bd. XXXII, p. 405.

¹¹ *Arch. f. exp. Path.*, Bd. XXIV.

acides nucléiniques sans faire d'acide urique ; les herbivores font au contraire beaucoup d'acide urique, et l'homme se place entre ces deux types d'animaux. C'est ce qui résulte des recherches des divers auteurs :

Weintraut¹, en nourrissant un homme avec 1,5 à 2 livres de thymus de veau, fait monter l'acide urique à plus de 2 gr. 5 sans que cette augmentation soit accompagnée de destruction des globules blancs. Umber² fait augmenter l'acide urique avec du foie et le fait diminuer avec le régime lacté. Hess et Schmoll³, en remplaçant l'albumine dans leur alimentation par la paranucléine du lait, n'augmentent pas l'acide urique ; le thymus provoque une augmentation.

Lüthje⁴ remplace l'albumine dans la ration d'un chien par de la rate : ni l'acide urique ni les bases xanthiques n'augmentent sensiblement.

Avec les acides nucléiniques, les résultats sont également discordants ; le chien ne fait pas d'acide urique même en ingérant 22 grammes d'acide nucléinique dans une expérience de Gumlich⁵. Minkowski⁶ trouve, au contraire, qu'il augmente chez l'homme.

L'adénine après ingestion, passe en partie dans l'urine du chien (Kossel⁷). Pour Minkowski⁸, elle ne donne ni acide urique, ni allantoïne ; cependant il observe dans le rein des dépôts cristallins d'acide urique et d'urate d'ammonium.

Schittenhelm⁹, partant de ce fait que la dégradation des corps puriques chez l'homme se rapproche plus du lapin que du chien, essaya chez le lapin l'action de l'adénine, elle n'augmenta

¹ *Berl. klin. Woch.*, 1895, Bd. XXXII, p. 405.

² *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1896, Bd. XXIX, p. 174.

³ *Arch. f. exp. Path.*, 1896, Bd. XXXVII, p. 243.

⁴ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1897, Bd. XXXI, p. 112.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, Bd. XVIII, p. 508.

⁶ *Arch. f. exp. Path.*, 1898, Bd. XLI, p. 375.

⁷ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1888, Bd. XII, p. 241.

⁸ *Arch. f. exp. Path.*, 1898, Bd. XLI, p. 375.

⁹ *Ibidem*, 1901, Bd. XLVII, p. 432.

pas l'acide urique, et il retrouva dans l'urine 24,2 pour 100 de l'adénine ingérée. Krüger¹ fit ingérer à un malade 10 centigrammes d'adénine pendant trois jours et constata une forte augmentation de l'acide urique et des bases puriques.

La guanine, en raison de sa faible solubilité, est très mal résorbée (Wallen Hall² en retrouve plus de la moitié dans les fèces); chez le chien ou le lapin par ingestion, elle n'augmente pas la teneur de l'urine en bases (Stadthagen³, Kerner⁴); introduite par voie sous-cutanée ou veineuse chez le lapin, elle se transforme en xanthine et en acide urique (Schittenhelm et Bendix⁵). Schittenhelm chez le chien avec 6 grammes de guanine, Burian et Schur⁶ chez l'homme avec 7 gr. 1 et 1 gr. 1 n'ont observé aucune augmentation de l'acide urique. Krüger et Schmid⁷ font ingérer 61 centigrammes de guanine à un homme et observent une plus-value légère et douteuse de l'azote urique.

Minkowski remarque que la guanine et l'adénine libre ne font pas d'acide urique, bien que les acides nucléiniques qui les renferment puissent en faire. Il admet qu'il faut que ces bases soient encloses dans des molécules plus complexes pour pouvoir subir cette transformation.

Mach⁸ fait augmenter l'acide urique chez l'oie après ingestion d'hypoxanthine.

L'hypoxanthine ingérée se retrouve dans l'urine sous forme d'acide urique dans la proportion de :

46,2 pour 100 (Burian et Schur⁹);

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1901-1902, Bd. XXXIV, p. 560.

² *Journal of Path.*, 1904, p. 246.

³ *Virch. Arch.*, 1887, Bd. CIX, p. 390.

⁴ *Ann. der Chem.*, 1857, Bd. CIII, p. 249.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1901-1902, Bd. XXXIV, p. 563.

⁶ *Arch. f. d. ges. Phys.*, Bd. LXXX, p. 317.

⁷ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1901-1902, Bd. XXXIV, p. 564.

⁸ *Arch. f. exp. Path.*, Bd. XXIV.

⁹ *Arch. f. ges. Phys.*, 1900, Bd. LXXX, p. 241.

48,6 pour 100 (Minkowski¹);

62,3 pour 100 (Krüger et Schmid²).

L'ingestion de xanthine a donné des résultats négatifs à Nencki et Sieber³ chez le chien; à Krüger et Salomon⁴ chez le lapin; à Rzentowski⁵ chez l'homme. Krüger et Schmid⁶ ont observé la transformation de la xanthine en acide urique chez l'homme: 1 gr. 50 de xanthine donne 10,2 pour 100 d'acide urique et 1 pour 100 de bases.

E. *Ces transformations sont dues à des ferments solubles.*

On connaît des ferments qui réalisent progressivement ces transformations, depuis l'acide nucléinique jusqu'à l'acide urique.

Les ferments qu'il faut faire intervenir ici sont :

La *nucléase* qui libère les purines contenues dans les acides nucléiniques ;

Le *ferment désamidant* qui transforme les aminopurines en oxypurines ;

Le *ferment oxydant* qui transforme les oxypurines en acide urique ;

Le *ferment uricolytique* sur lequel nous reviendrons.

Ces ferments ont été obtenus à un état de pureté relative par Schittenhelm, Burian, Wiener, qui ont pu grâce à eux réaliser quantitativement la transformation des purines en acide urique.

L'hydrolyse des acides nucléiniques est réalisée par des *nucléases*; celles-ci sont présentes dans la plupart des tissus animaux surtout dans la muqueuse intestinale⁷, le pancréas⁸.

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1898, Bd. XLI, p. 375.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1901-1902, Bd. XXXIV, p. 549.

³ *Arch. f. ges. Phys.*, Bd. XXXI, p. 347.

⁴ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, Bd. XXXI, p. 184.

⁵ *Arch. f. Verdauungskr.*, 1905, Bd. XI, p. 440.

⁶ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1901-1902, Bd. XXXIV, p. 549.

⁷ Araki, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1903, Bd. XXXVIII, p. 84; Nakayama, *ibidem.*, 1904, Bd. XLI, p. 348.

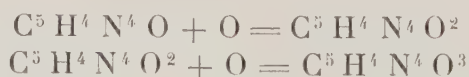
⁸ Sachs, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1905, Bd. XLVI, p. 337.

la rate, le foie¹; etc., et même dans les tissus végétaux, en particulier dans les embryons de céréales².

La plupart des tissus du chien hydrolysent l'acide de la levure³, l'acide guanylique du pancréas, l'acide inosique du muscle. Schittenhelm estime que la nucléase est très répandue dans les tissus; dans le pancréas en particulier, il a pu l'isoler et la dessécher. Son action a pour résultat de disloquer complètement la molécule d'acide nucléinique en donnant de l'acide métaphosphorique, du sucre, de la cytosine, de la thymine, de l'adénine et de la guanine.

Ces dernières bases sont à leur tour transformées en hypoxanthine et xanthine par le *ferment désamidant*. Ce ferment isolé par Schittenhelm, agit à l'abri de l'air et transforme quantitativement les aminopurines en oxypurines. Chez le bœuf et le cheval, la guanine et l'adénine sont également transformées; chez le porc (Jones), l'adénine seule est attaquée; chez l'homme, le chien, le lapin, c'est le contraire qui a lieu. Il suffit du reste de laisser l'action se prolonger suffisamment longtemps pour qu'elle se manifeste sur les deux corps. D'autre part, il est possible qu'elle soit plus facile et plus complète dans l'organisme que dans les extraits d'organes; en pareille matière un résultat négatif n'a pas de valeur.

Enfin, les oxypurines sont successivement oxydées par la *xanthinoxydase* suivant les équations



en donnant par conséquent comme terme final de l'acide urique.

Ce ferment a été également isolé par Schittenhelm et par Burian⁴.

¹ Schittenhelm, *ibid.*, 1904, Bd. XLII, p. 251.

² Zaleski, *Ber. d. deutsch. Bot. Gesell.*, 1911, Bd. XXIX, p. 146.

³ Levene et Medigreceanu, *Journal of biol. Chem.*, 1911, vol. IX, p. 65.

⁴ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1905, Bd. LXIII, p. 497.

2^e L'Uricolyse.

L'acide urique n'est pas le terme ultime de l'évolution des acides nucléiniques. Il y a chez l'animal un processus normal d'uricolyse dont nous allons retracer les grandes lignes en insistant principalement sur les points qui se rapportent plus spécialement à notre sujet.

La destruction de l'acide urique peut se produire artificiellement *in vitro* ; elle peut se produire dans les organes ou dans les êtres vivants.

La disparition spontanée de l'acide urique en solution est un fait bien connu et cité dans tous les livres d'urologie, Garrod assurait déjà que le dépôt d'urate d'ammoniaque se transforme peu à peu en oxalate de chaux dans l'urine. Plus récemment quand Lévigne¹ a voulu étudier la dialyse des urates alcalins : il a constaté que dans une solution d'urate de soude la perte peut atteindre en vingt-quatre heures, près du quart de ce corps. On ignore du reste les conditions aussi bien que le résultat de ce processus d'uricolyse.

Cette uricolyse spontanée peut être accélérée par le contact des substances radioactives. Mesernetzky² a vu, sous l'influence de l'émanation de radium, l'acide urique se transformer en corps azotés plus solubles dont il n'a pas spécifié la nature. Nous avons repris cette étude au laboratoire du professeur J. Teissier³ :

25 centigrammes d'urate neutre de sodium sont dissous dans 75 centimètres cubes d'eau distillée et stérilisés à l'autoclave. Dans un ballon identique, on fait barboter de l'émanation de radium ; le bouchon est paraffiné et les tubulures sont soudées à la lampe.

Au bout de quatorze jours, on reprend le contenu des ballons. On l'additionne de 7 gr. 50 de sulfate d'ammoniaque et de 20 centimètres cubes

¹ Thèse de méd., Lyon, 1905.

² Acad. des Sc., 1912.

³ Soc. de Biol., 22 juin 1912, p. 1021.

d'ammoniaque. Au bout de cinq heures, on recueille par centrifugation l'urate d'ammonium, on le décompose par HCl : on lave à l'eau, on sèche et on pèse l'acide urique en ajoutant 0 mg. 05 par centimètre cube d'eau de lavage.

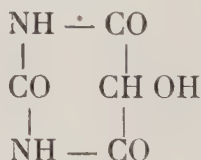
Dans les eaux mères de l'urate d'ammonium, on ajoute CaCl_2 ; au bout de dix-huit heures, le précipité est séparé par centrifugation, dissous dans HCl; la liqueur est déféquée par l'acide phospho-tungstique; on fait l'oxalate de chaux et on dose l'acide oxalique par notre procédé. Voici nos résultats :

	Acide urique	Acide oxalique
Ballon témoin.	147 mg.	0 mg.
Ballon traité	127 mg.	3 mg. 5

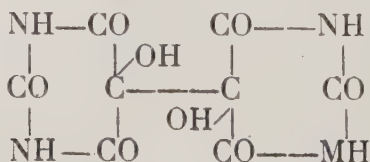
Nous estimons que l'émanation de radium détruit l'acide urique et que parmi les produits de cette destruction se trouve l'acide oxalique.

Les *réactifs oxydants ou hydratants* forment aux dépens de l'acide urique des corps qui, la plupart peuvent facilement donner de l'acide oxalique pour peu qu'on prolonge les réactions de cet ordre. Chauffé en tube scellé à 170 degrés avec de l'acide iodhydrique, l'acide urique donne entre autres produits du glyocolle (Strecker¹).

L'ébullition avec l'eau transforme l'acide urique en tartro-nylurée (Magnier de la Source) :

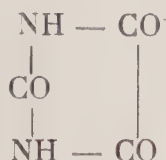


Ce corps pourra s'oxyder à l'air en donnant l'alloxantine :



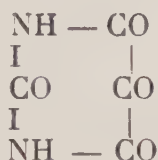
¹ Zeitsch. f. Chem., 1868, p. 215.

et celle-ci sous l'influence de l'acide azotique dilué donne de l'acide parabanique ou oxalylurée :



L'oxydation de l'acide urique s'effectue suivant les cas selon deux modes différents, tantôt dans le sens de l'alloxane, tantôt dans le sens de l'allantoïne.

Le chlore à froid, le brome et l'iode à la condition d'élever la température (Hardy.¹ Wurtz²) transformant l'acide urique en alloxane :



L'acide azotique donne un mélange d'alloxane et d'alloxantine, puis de l'acide parabanique.

L'ozone agissant sur l'acide urique en solution ou en poudre donne (Gorup Besanez³) un mélange d'allantoïne, d'urée et d'alloxane. En opérant dans des conditions aussi voisines que possibles de ce qui se passe dans l'organisme, c'est-à-dire dans un milieu faiblement alcalinisé par la soude, il ne se forme plus d'allantoïne, mais seulement de l'urée, de l'acide carbonique, de l'ammoniaque et de l'acide oxalique. Seligsohn⁴ a repris ces expériences avec des résultats analogues ; cependant en pro-

¹ *Bull. de la Soc. Chim.*, 1864, t. L, p. 445.

² *C. R. Acad. Sc.*, t. LXXVII, p. 1548.

³ *Annalen der Chem.*, Bd. CX, p. 24; Bd. CXXV, p. 209.

⁴ *Centr. f. med. Wissensch.*, 1873, p. 418; *Arch. f. path. Anat.*, 1875, Bd. LXIV, p. 327.

longeant l'action de l'ozone il obtient non seulement de l'allantoïne mais de l'alloxane.

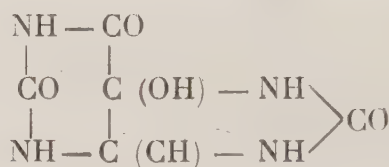
L'alloxane à son tour peut s'oxyder en donnant de l'acide parabanique : $C^4H^2N^2O^4 + O = CO^2 + C^3H^2N^2O^3$.

Celui-ci peut fixer successivement deux molécules d'eau en formant l'acide oxalurique $C^3H^4N^2O^4$ puis l'acide oxalique et l'urée $CON^2H^4 + C^2H^2O^4$.

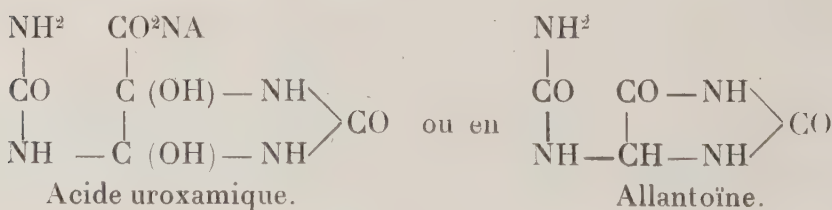
L'eau bouillante et le peroxyde de plomb (Liebig et Wölher) donnent de l'allantoïne avec l'acide urique. Le ferrocyanure de potassium (Schlieper¹), le permanganate de potasse (Claus et Emdé²) donnent également de l'allantoïne.

L'oxydation de l'acide urique par le permanganate de potasse alcalin, donne, suivant les cas, de l'allantoïne (Behrend³), en milieu acétique (Claus⁴) et de l'acide uroxamique en milieu alcalin (Sundwick⁵).

Il se formerait d'après cet auteur un corps intermédiaire :



qui se transformerait suivant le cas en :



¹ *Ann. der Chem.*, Bd. LXVII, p. 214.

² *Ber. d. deutsch. chem. Gesell.*, 1874, Bd. VII, p. 226.

³ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1904, Bd. XLI, p. 343.

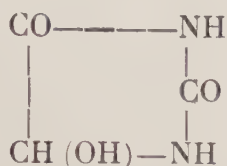
⁴ *Ann. der Chem.*, 1904, Bd. CCCXXXIII, p. 144; 1909, Bd. CCCLXV, p. 21.

⁵ *Ber. d. deutsch. chem. Gesell.*, 1874, Bd. VII, p. 226.

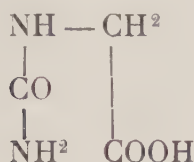
L'allantoïne¹, chauffée avec la baryte, se décompose en acide carbonique, ammoniacque, hydantoïne et acide oxalique.

L'ébullition avec des alcalis donne de l'ammoniaque, de l'acide carbonique, de l'acide acétique et de l'acide oxalique.

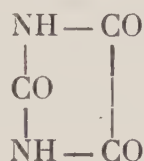
L'ébullition avec les acides minéraux donne de l'urée et la glyoxalylurée :



Avec les alcalis, ce dernier corps se décompose à son tour en acide hydantoïque :



et acide parabanique



Nous sommes ainsi ramenés, au moins par voie chimique, jusqu'à l'acide oxalique.

Les microbes peuvent attaquer l'acide urique et vivre à ses dépens. Banning n'a pas pu obtenir d'acide oxalique dans les conditions où il opérait. Nous-même, nous avons isolé avec la collaboration de L. Thévenot, un microbe qui vit sur de l'urate de soude additionné de traces de peptones. Il ne nous a pas semblé que ce microbe fasse d'acide oxalique, mais nous poursuivons l'étude des produits de son action.

L'acide urique introduit dans l'organisme animal disparaît en plus ou moins grande proportion suivant les espèces.

Dans les expériences où l'on fait pénétrer dans le tube digestif ou sous la peau les précurseurs de l'acide urique

¹ Brahm, Abderhalden, *Biochem. Handlexikon*, IV, p. 1155.

(nucléïnes, acides nucléïniques, purines), on ne retrouve jamais dans l'urine la totalité de l'acide urique que l'on pourrait prévoir théoriquement. Les résultats sont du reste variables suivant les espèces.

Chez le chien, l'acide urique est détruit en grande partie, et parmi ses produits de désintégration on trouve surtout l'allantoïne.

Frerichs et Wöhler injectent dans la jugulaire d'un chien 1 gr. 50 d'urate d'ammoniaque; l'urine ne renferme pas de dépôt d'acide urique, mais de l'oxalate de chaux. Gallois¹ injecte dans la jugulaire d'un chien 3 grammes d'urate d'ammoniaque et ne trouve pas d'oxalate de chaux dans son urine. Zabelin² essaye de démontrer que l'acide urique, introduit dans la circulation du chien, se transforme intégralement en urée; malheureusement ses dosages d'urée ont été faits par la méthode de Leibig; les chiffres obtenus sont beaucoup trop élevés et renferment également l'azote de l'allantoïne; les recherches ne méritent pas la vogue qu'elles ont obtenue.

Salkowski³ après injection d'acide urique, trouve de l'urée et de l'allantoïne. Poduschka⁴ injecte 2 grammes d'urate de soude et ne retrouve dans l'urine que de l'urée sans allantoïne.

L. Mendel, Underhill et White⁵ confirment la présence d'allantoïne chez le chien; Mendel et Brown⁶ chez le chat.

Avec les précurseurs de l'acide urique, les résultats sont de même ordre: l'hypoxanthine donne de l'acide urique et de l'allantoïne (Minkowski⁷) mais avec les aminopurines qui ne donnent que peu ou pas d'acide urique la formation d'allan-

¹ Acad. Sc., 1857, p. 734.

² Ann. der Chem., 1863, p. 326.

³ Ber. d. d. chem. Gesell., 1876, Bd. IX, p. 719.

⁴ Arch. f. exp. Path., 1900, vol. III, p. 261.

⁵ Amer. J. of Phys., 1903, vol. VIII, p. 377; 1904, vol. XII, p. 85.

⁶ Ibidem, 1900, Bd. XLIV, p. 59.

⁷ Arch. f. exp. Path., 1898, Bd. XLI, p. 404.

toïne est minime ou nulle (Stadthagen¹ pour la guanine; Minkowski pour l'adénine.)

Les nucléines en injection ou en ingestion donnent également à côté de l'acide urique une part d'allantoïne et d'autres corps; c'est ce qu'ont vu Cohn², Minkowski avec le thymus; Salkowski³ avec le pancréas de bœuf.

Chez le lapin, Wöhler et Frerichs admettent que l'acide urique se transforme en urée, de plus dans l'urine du lapin ils retrouvent des cristaux d'oxalate de chaux.

Neubauer⁴ admet également la transformation en urée. Il prend deux lapins, les nourrit de pain et leur donne pendant 5 jours 12 grammes d'acide urique, leur urine renferme de l'oxalate de chaux, mais en quantité trop minime pour que l'auteur croie pouvoir en tirer une conclusion.

Il reprit ses recherches en nourrissant ses animaux avec des carottes et en leur donnant 24 grammes d'acide urique pendant deux jours. L'acide oxalique n'apparut pas dans l'urine en quantité appréciable malgré la quantité considérable d'acide urique ingéré, l'urine n'en renfermant que la teneur normale de quelques milligrammes. Neubauer conclut que l'acide urique est « presque complètement » brûlé dans l'organisme animal en donnant de l'acide carbonique et de l'urée. Il pourrait cependant se former un peu de l'acide oxalique quand les processus d'oxydation sont ralentis, par exemple dans le sommeil.

Gallois introduit directement dans l'estomac d'un lapin une fois 2 gr. 50, une autre fois 7 gr. 30 d'urate de potasse et ne trouve pas d'oxalate de chaux dans leur urine.

Bendix et Schittenhelm⁵ en l'injectant en solution dans la pipérazine le retrouvent presque tout dans l'urine; en le faisant ingérer ils n'en trouvent que des traces.

¹ *Arch. path. Anat.*, 1887, Bd. CIX, p. 418.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1898, Bd. XXV, p. 507.

³ *Centr. f. med. Wiss.*, 1898, p. 929.

⁴ *Ann. de Chem.*, 1856, Bd. IC, p. 206.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, Bd. XLII, p. 461.

Wiener¹ croit que l'acide urique donne du glyco-colle, car son injection diminue la toxicité de l'acide benzoïque et augmente la proportion d'acide hippurique. Cette formation de glyco-colle n'est du reste pas précédée d'allantoïne, car l'injection de ce corps ne neutralise pas l'acide benzoïque.

Croftan² injecte dans les urines du lapin de l'urate de soude et en retrouve 12 à 18 pour 100 dans l'urine.

Chez l'homme Wöhler et Frerichs trouvent des cristaux d'oxalate de chaux après l'ingestion de 4 gr. 50 et de 4 grammes d'urate d'ammoniaque.

Gallois ingère 5 grammes d'urate d'ammoniaque et trouve un dépôt d'oxalate de chaux dans son urine.

Stokvis³ absorbant 7 gr. 50 d'acide urique n'en élimine que 93 centigrammes; mais l'excrétion d'urée augmente le lendemain.

Fürbringer étudie sur huit sujets sains ou fébricitants l'action de l'urate d'ammonium et trouve, en ce qui concerne l'acide oxalique, des résultats peu probants. La teneur de l'urine en acide urique et en acide oxalique représenterait pour lui la résultante du processus de formation et de destruction de ces deux corps.

En tout cas, une certaine partie de l'acide urique ingérée se retrouve dans l'urine: Haig⁴, Stadthagen⁵, Schreiber⁶, Löwit⁷ constatent une augmentation de l'acide urique de l'urine après injection de ce corps. Kanger⁸ trouve aussi une augmentation, mais elle est hors de proportion avec la quantité introduite.

Après ingestion de 3 grammes d'acide urique Hirschstein⁹

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1896, Bd. XL, p. 313 et 1899, Bd. XLII, p. 375.

² *Arch. f. Phys.*, 1908, Bd. CXXI, p. 377.

³ *Arch. f. d. Holl. Beitr.*, 1860, 2^e série, Bd. II, p. 260.

⁴ *The uric acid.*, 1896.

⁵ *Virch. Arch.*, Bd. CXIX, p. 390.

⁶ *Die Harnsäure*, Stuttgart, 1899.

⁷ *Zeitsch. f. klin. Med.*, Bd. XXII, p. 446.

⁸ *Arch. f. Phys.*, 1903, Bd. C, p. 428.

⁹ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1907, Bd. III, p. 117.

trouve que le glycolle augmente un peu et l'acide urique nettement.

Pour éliminer la cause d'erreur tenant au peu de solubilité de l'acide urique à son défaut d'absorption à sa destruction par les bactéries intestinales on a essayé de l'introduire par injection sous-cutanée.

Après injection d'acide urique chez l'homme sain, on en retrouve dans l'urine 49,85 à 47,95 pour 100 (Burian et Schur¹); 75 à 98,8 pour 100 (Ibrahim et Sotber²); 82 à 61,3 pour 100 (Wiechowski); chez un gouteux, Benczur⁴ en retrouve 81,6 pour 100.

Loewi³ fait ingérer du thymus et dose parallèlement dans l'urine le phosphore et l'acide urique; les deux corps s'éliminent dans les mêmes proportions et il en conclut que tout l'acide urique formé est éliminé intégralement.

Malheureusement cet auteur a négligé l'analyse des fèces et il n'a pas déterminé la quantité de phosphore et de purines ingérées.

Schittenhelm⁶ estime au contraire que dans ses expériences la moitié de l'acide urique a disparu.

Dans les expériences d'alimentation on ne retrouve dans l'urine que 23 à 56 pour 100 des bases ingérées et Wiechowski en conclut que le reste s'est détruit dans l'intestin.

Schittenhelm répond que chez les animaux les bases qui ne passent pas dans l'urine se retrouvent dans les fèces; il n'y a aucune raison de faire à l'homme une place à part. De plus il démontre que tout l'azote de l'acide thymonucléinique ingéré passe dans l'urine en deux jours, et qu'en même temps augmente l'urée; les bases puriques ingérées reparaissent dans l'urine surtout sous forme d'urée, un peu sous forme d'acide

¹ *Arch. f. Phys.*, 1901, Bd. LXXXVII.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 1.

³ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1909-1910, Bd. VII, p. 338.

⁴ *Arch. f. exp. Path.*, 1900, Bd. XLIV, p. 1.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1909, Bd. LXIII, p. 272.

urique et très peu en nature ; l'allantoïne n'augmente pas sensiblement.

Ce qui semble résulter de l'ensemble un peu disparate de ces documents, c'est que l'acide urique est un produit passager de la désagrégation des nucléines.

Après ingestion d'acides nucléiniques (Frank et Schittenhelm) ou de bases puriques libres (Kruger et Schmidt) on ne retrouve également dans l'urine humaine qu'une part de l'acide urique prévu.

En somme, l'ingestion d'acide urique ou de ses précurseurs est suivie dans toutes les espèces d'une uricolylse plus ou moins intense, surtout marquée chez le chien et le chat, mais réelle aussi chez les herbivores et chez l'homme.

L'acide urique au contact des organes se détruit en proportion variable suivant les organes et suivant les espèces.

Stokvisen 1860 fit la première constatation de ce genre sur le foie du chien, 20 à 30 grammes de foie détruisent 30 à 60 centigrammes d'acide urique en dix-huit heures.

Chassevant et Richet¹ montrent que le suc hépatique en présence de chloroforme détruit l'acide urique en donnant de l'urée ou une autre substance d'après Loewi². Jacoby³ confirme les résultats de Richet mais admet qu'il se forme de l'allantoïne.

Le pouvoir uricolytique fut retrouvé peu à peu dans les tissus du bœuf par Wiener⁴ (il se ferait du glyocolle dans le rein de cet animal) ; dans le foie et le muscle du chien, par Burian⁵.

Almagia⁶ a travaillé sur des organes de cheval pulpés additionnés d'une solution d'urate de soude et de toluène, laissés à

¹ Soc. de Biol., 1897, t. IV, p. 743.

² Zeitsch. f. phys. Chem., 1898, Bd. XXV, p. 511.

³ Arch. f. path. Anat., 1899, Bd. CLVII, p. 261.

⁴ Arch. f. exp. Path., 1899, Bd. XLII, p. 375.

⁵ Zeitsch. f. phys. Chem., 1905, Bd. XLIII, p. 497.

⁶ Beitr. z. chem. Phys., 1906, Bd. VII, p. 459.

l'étuve à 37 degrés pendant un jour et demi à douze jours. L'uricolyse était très forte avec le foie, le rein; moins avec les ganglions, les leucocytes, les muscles, la moelle osseuse, la rate, la thyroïde. Assez souvent, elle s'accompagnait de l'apparition d'acide glyoxylique, décelé par la réaction d'Eppinger.

Schittenhelm¹ s'attacha à établir la topographie de l'uricolyse. Il montra que certains organes sont doués de pouvoir uricopoiétique, d'autres de pouvoir uricolytique (rein de veau) d'autres enfin comme le foie de veau, de ces deux propriétés à la fois. Il put isoler le ferment uricolytique par précipitation à l'aide de l'acétate d'urane et dissolution dans la soude. Ce ferment détruit en trois ou quatre jours 80 à 100 pour 100 de l'acide urique. Wiechowski et Wiener² l'obtinrent à un degré de pureté considérable et Wiechowski³ put avec lui transformer quantitativement l'acide urique en allantoiné. Batelli et Stern⁴ ont étudié ce ferment sous le nom d'uricase et ils ont montré qu'il transforme l'acide urique en allantoiné par fixation d'oxygène et élimination d'acide carbonique; bref, par une véritable respiration. Ce ferment manque dans le poumon du cheval, du chien, du mouton; la rate du chien, du bœuf, du mouton; le pancréas du cheval; le cerveau du chien; les muscles du bœuf et du mouton, le rein du mouton. Il existe dans le foie du cheval, du chien, du chat, du lapin; le rein du cheval; le foie du mouton. Les tissus humains ne renferment pas d'uricase.

Les tissus humains sont à peu près dépourvus de pouvoir uricolytique (Wiechowski, Schittenhelm) ou tout au moins on n'a pas pu le mettre en évidence sur les tissus isolés. Cependant Pfeiffer⁵ a trouvé que le rein humain détruit l'acide urique dans la proportion de 80 à 98 pour 100.

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1905, Bd. XLV, p. 161.

² *Beitr. z. Chem. phys.*, 1907, Bd. IX, p. 247.

³ *Arch. f. exp. Path.*, 1899, Bd. XLII, p. 375.

⁴ *Bioch. Zeitsch.*, 1909, Bd. XIX, p. 218.

⁵ *Hofmeisters Beitr.*, 1906, Bd. VII, p. 467.

Schittenhelm et Wiener croient cependant avoir obtenu de l'uricololyse avec les tissus d'enfant nouveau-né; Wiechowski¹ a du reste contesté la valeur de leurs résultats. On ne voit cependant pas pourquoi les tissus humains auraient une place à part.

Nous placerons à part l'action du sang sur l'acide urique :

Klemperer et Tritzschler² trouvent que le sang transforme l'acide urique en acide oxalique (15 gr. 50 de sang en vingt-quatre heures détruisent 18 mg. 3 d'acide urique et font 5 milligrammes d'acide oxalique); Kionka et Frey³, en glycocolle. Abderhalden⁴ et Schittenhelm⁵ estiment, au contraire, que le sang n'est pour l'acide urique qu'un agent de transport.] Brugsch et Schittenhelm⁶ ont repris cette étude avec du sang de mouton, puis du sang humain et leur dénie tout pouvoir uricolytique même au bout de plusieurs jours de contact.

PRODUITS DE L'URICOLYSE

Les produits de l'uricololyse ont été cherchés :

Dans l'urine :

Dans les macérations d'organes ;

Sous l'action des ferments.

Dans l'urine, on a regardé comme produits d'uricololyse l'urée, l'allantoïne, la glycocolle, l'acide glyoxylique, l'acide oxalique.

Wöhler et Frerichs⁷ chez le chien et le lapin, Zabelin⁸

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1909, Bd. LX, p. 185.

² *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1901, Bd. XLIV, p. 377.

³ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1905, Bd. II, p. 1.

⁴ *Ibidem*, p. 431.

⁵ *Arch. f. klin. Med.*, 1906, Bd. LXXXIX, p. 266.

⁶ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1907, Bd. X, p. 446.

⁷ *Ann. der Chem.*, Bd. LXV.

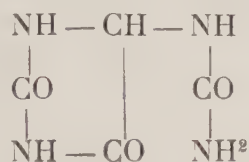
⁸ *Ibidem*, 2^e Supplément Bd., p. 327.

chez le chien en équilibre nutritif trouvent que l'ingestion d'acide urique donne de l'urée, mais leurs dosages sont faits suivant la technique de Liebig qui devait leur donner des chiffres trop forts, et en particulier faire doser l'allantoïne comme urée.

Salkowski¹, Poduschka² trouvent aussi qu'une partie de l'acide urique ingéré se transforme en urée, chez le chien et chez le lapin ; Franck et Schittenhelm³ retrouvent cette production d'urée chez l'homme après ingestion d'acide nucléinique.

Brugsch et Schittenhelm⁴ arrivent au même résultat et Schittenhelm⁵ conclut que, pas plus chez l'homme que chez l'animal, l'acide urique n'est un produit terminal du métabolisme ; une certaine partie subit une dégradation plus profonde qui semble aller jusqu'à la formation d'urée.

L'allantoïne est un produit d'oxydation artificielle de l'acide urique⁶. Sa formule de constitution est :



ce qui en fait un diuréide de l'acide glyoxylique.

Elle a été vue par Vauquelin et Buniva en 1799 dans le liquide amniotique de la vache ; elle fut retrouvée par Lassaigne⁷ dans le liquide allantoïdien, puis dans l'urine de veau. On la revit dans l'urine de la plupart des animaux : le chien (Fre-

¹ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd., XXXV, p. 495.

² *Arch. f. exp. Path.*, 1899, Bd. XLIV, p. 57.

³ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1909, Bd. VII, p. 116. *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1909, Bd. LXIII, p. 269.

⁴ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1907, Bd. IV.

⁵ *Handb. der Biochemie*, 1911, Bd. IV, p. 517.

⁶ Liebig et Wohler, *Ann. de Chem.*, 1838, Bd. XXVI, p. 295.

⁷ *Handb. d. Chem.*, 1821, t. XVI, p. 301.

richs et Stadler¹⁾, le lapin (Meissner²⁾, le singe (Andrew, Hunter et Givens), le cheval (Salkowski³, Wiechowski⁴⁾, le porc (Schittenhelm⁵⁾) et aussi en petite quantité dans l'urine humaine (Wiechowsky⁶, Schittenhelm⁷, Ascher⁸⁾).

L'allantoïne ayant été obtenu par oxydation de l'acide urique, Frerichs et Wöhler, Neubauer essayèrent de la retrouver dans l'urine après ingestion d'acide urique, mais sans résultat. Salkowski⁹ en 1876, en faisant ingérer à un chien 8 grammes d'acide urique, a trouvé dans son urine 1 gr. 42 d'allantoïne; elle augmente parfois avec l'alimentation carnée; la quantité d'allantoïne est du reste très variable selon les animaux et elle semble être en raison inverse de l'acide urique.

On négligea cependant l'étude des rapports de l'acide urique et de l'allantoïne. Stadthagen¹⁰ seul chercha l'allantoïne chez des chiens nourris avec de l'adénine, mais sans la trouver.

Chez l'homme, on savait qu'elle n'existe qu'à l'état de traces, peut-être inconstantes; en tout cas l'alimentation nucléinique ne la fait pas apparaître, à la différence de ce qui a lieu chez le chien. Minkowski¹¹, qui constata ce fait, l'attribua à ce que l'organisme humain détruit les 4/5 de l'allantoïne ingérée.

Quand Wichowski eut donné pour doser ce corps une méthode satisfaisante, on put définir et préciser ses relations avec les corps puriques.

L'allantoïne augmente chez le chien sous l'influence du ris

¹ *Arch. f. Anat.*, 1854, p. 393.

² *Zeitsch. f. ration. Med.*, 1868, Bd. XL, p. 368.

³ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1904, Bd. XLII, p. 219.

⁴ *Beitr. z. chem. Phys.*, 1908, Bd. XI, p. 109.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1910, Bd. LXVI, p. 53.

⁶ *Bioch. Zeitsch.*, 1909, Bd. XIX, p. 368.

⁷ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1909, Bd. LXIII, p. 283.

⁸ *Bioch. Zeitsch.*, 1910, Bd. XXVI, p. 370.

⁹ *Ber. d. deutsch. chem. Gesells.*, 1876, Bd. IX, p. 719, et 1878, Bd. XI, p. 560.

¹⁰ *Virch. Archiv*, 1887, Bd. CIX, p. 416.

¹¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1898, Bd. XLI, p. 393.

de veau (Minkowski¹, Cohn²), du pancréas (Salkowski³). Chez le chat, elle augmente sous l'influence des nucléines (L. Mendel et Brown⁴); chez le lapin, après injection ou ingestion de nucléinate de soude (Schittenhelm et Seisser⁵); chez le chien, le porc, dans les mêmes conditions (Schittenhelm⁶).

Elle augmente encore chez le chien sous l'influence de l'hypoxanthine (Minkowski) ou de l'acide urique (Salkowski, Mendel et White⁷); chez le lapin (Wiechowski⁸); chez le porc (Schittenhelm⁹) sous l'influence de l'acide urique.

En réunissant les faits expérimentaux, réunis surtout par Wiechowski et par Schittenhelm et ses collaborateurs, on peut regarder comme acquis que chez le chien, le porc et le lapin, les corps puriques ingérés sous forme d'acide nucléique reparaissent dans l'urine pour la plus grande partie sous forme d'allantoïne, un peu sous forme d'acide urique et très peu à l'état de bases puriques.

Cette transformation est-elle définitive?

L'allantoïne disparaît rapidement dans l'urine ou même dans les solutions aqueuses (Salkowski, Wiechowski) surtout à chaud en milieu alcalin en donnant entre autres produits de l'acide oxalique. En est-il de même chez l'animal? Wiechowski chez le chien, Poduscha¹⁰ chez le chien et le chat admettent l'indestructibilité de l'allantoïne; Schittenhelm, Salkowski n'en retrouvent au contraire qu'une portion. Stokvis¹¹ après inges-

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1898, Bd. XLI, p. 393.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1898, Bd. XXV, p. 507.

³ *Cent. f. med. Wiss.*, 1898, p. 929.

⁴ *Americ. J. of Phys.*, 1900, vol. III, p. 261.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1909, Bd. XLIII, p. 283; *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1909, Bd. LXIII, p. 283.

⁶ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1909, Bd. LXII, p. 80; Bd. LXIII, p. 269.

⁷ *Americ. J. of Phys.*, 1904, vol. XII, p. 85.

⁸ *Beitr. chem. Phys.*, 1907, Bd. IX, p. 295.

⁹ *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, 1910, Bd. LXVI, p. 53.

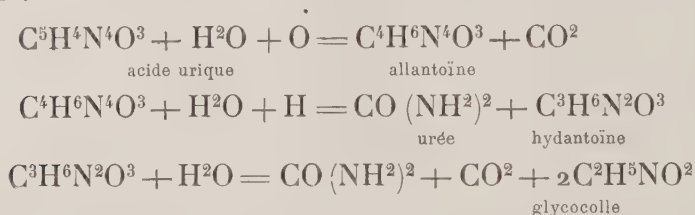
¹⁰ *Arch. f. exp. Path.*, 1899, Bd. XLIV, p. 59.

¹¹ *Arch. f. die Holland. Beitr.*, 1860; *Ann. der Phar.*, 1860, 2^e supplément, p. 260.

tion d'allantoïne trouve une augmentation de l'urée; Swain¹ pense, sans le prouver, que l'allantoïne n'est qu'un corps intermédiaire et qu'elle peut se détruire dans l'organisme.

L'allantoïne se détruit-elle en donnant du glycocolle?

Chimiquement on conçoit la série de transformations suivante :



En fait, l'ingestion d'allantoïne ne se montre capable chez le lapin, ni de diminuer la toxicité de l'acide benzoïque, ni d'augmenter la quantité d'acide hippurique comme fait l'acide urique (Wiener²); cet auteur en conclut qu'elle ne donne pas de glycocolle.

Chez l'homme, la teneur de l'urine, en allantoïne est très faible (1 à 2 centigrammes par jour avec un régime sans purines, Wiechowski³); aussi a-t-elle pu échapper à l'état normal à la plupart des expérimentateurs. Wiechowski⁴, en perfectionnant sa technique, put arriver à l'y mettre en évidence d'une façon incontestable. Cette constatation fut confirmée par Schittenhelm et Wiener⁵, Satta et Gastaldi⁶. Quelle est la signification de l'allantoïne humaine?

Wiechowski pense qu'il y a entre l'homme et la plupart des mammifères une différence qualitative et non quantitative dans la production d'allantoïne aux dépens de l'acide urique. La dégradation des nucléines se fait dans toutes les espèces

¹ *Am. J. of Phys.*, 1902, vol. VI, p. 38.

² *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1899, Bd. XLII, p. 375.

³ *Bioch. Zeitsch.*, 1910, Bd. XIX, p. 442-443.

⁴ *Bioch. Zeitsch.*, 1909, Bd. XIX, p. 368.

⁵ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1909, Bd. LXIII, p. 203.

⁶ *Arch. p. l. Sc. med.*, 1909, vol. XIX, p. 4.

suivant un processus univoque ; seuls les produits terminaux diffèrent selon que cette destruction est plus ou moins complète ; acide urique et allantoïne en sont les deux témoins, et il doit y avoir entre ces deux corps un balancement constant : chez l'homme l'allantoïne représente 1 à 2 pour 100 de l'acide urique ; chez le lapin, le chat, le singe, elle en représente 93 à 99 pour cent.

Schittenhelm, Satta et Gastaldi interprètent les faits autrement ; en raison de la teneur variable de l'urine en allantoïne, en raison surtout de ce fait que l'ingestion de purines ne la fait guère varier, ces auteurs lui déniaient plus ou moins toute parenté avec l'acide urique chez l'homme. Ils ont tendance à la regarder comme d'origine surtout, peut-être exclusivement alimentaire.

Wiener s'est attaché à caractériser le *glycocolle*, comme produit de l'uricolyse. Strecher¹ avait réalisé cette transformation par l'action de l'acide chlorhydrique ou de l'acide iodhydrique, mais la réaction est trop brutale pour qu'on puisse rien en conclure au point de vue biologique. Wiener² trouve que l'ingestion d'acide urique augmente le glycocolle urinaire et diminue la toxicité de l'acide benzoïque. Hirschstein³ trouve également que l'ingestion d'acide urique ou de nucléine fait augmenter le glycocolle urinaire.

En injectant de l'acide urique à un lapin, Almagia peut trouver la réaction de l'acide glyoxylique⁴ dans son urine. Eppinger a vu d'ailleurs qu'en faisant bouillir de l'acide urique ou de l'allantoïne avec des alcalis on obtient cette réaction.

L'*acide oxalique* est-il dans l'urine un produit de l'uricolyse ?

Frerichs et Wöhler l'ont cru, sur la foi de l'examen microscopique. Gallois a refait leur expérience sur le chien sans

¹ *Ann. der Chem.*, 1868, Bd. CXLVI, p. 142.

² *Arch. f. exp. Path.*, 1896, Bd. XL, p. 313.

³ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1907, Bd. IV, p. 518.

⁴ Eppinger, *Beitr. z. chem. Phys.*, Bd. II, p. 492.

résultat. Zabelin n'a pas été plus heureux : il pense que ce corps, s'il se forme, disparaît intégralement. Neubauer arrive à la même conclusion : l'acide oxalique n'apparaît que si les oxydations sont insuffisantes, par exemple pendant le sommeil. Fürbringer fait ingérer à des hommes, Hammerbacher¹ à des chiens plusieurs grammes d'acide urique sans trouver des variations nettes de l'acide oxalique.

Ebstein et Nicolaïer² font ingérer à un chien en cinq mois et demi 1.290 grammes d'acide urique et ne trouvent à l'autopsie aucune lésion attribuable à l'acide oxalique.

Luzzatto³ fait ingérer à un chien 2 gr. 50 d'acide urique par jour et Klemperer 5 grammes à un homme sans augmenter l'acide oxalique ; chez le lapin les résultats sont douteux. L'auteur admet que l'acide oxalique a pu se former et se détruire dans l'organisme.

Les dérivés d'oxydation de l'acide urique peuvent-ils dans l'organisme produire de l'acide oxalique ?

Wiener⁴ fait ingérer de l'alloxane à un chien ; il observe des symptômes d'intoxication oxalique et une augmentation de l'acide oxalique dans l'urine. Chez la grenouille, Reinmöller⁵ trouve que l'acide parabanique passe dans l'urine en nature ; une dose de 10 à 20 centigrammes la tue en un temps variable de quelques heures à quelques jours. Chez le lapin une dose de 1 gramme par jour est bien tolérée soit par la bouche, soit sous la peau, mais elle amène dans l'urine des cristaux d'oxalate de chaux.

Dans une autre série d'expériences, on a essayé l'action des aliments riches en nucléïnes.

Lommel⁶ opère sur six hommes placés à un régime aussi

¹ *Pflug. Arch.*, 1884, Bd. XXXIII.

² *Ueber die... Harnsteine*, Wiesbaden, 1891.

³ *Zeitsch. f. phys. Ch.*, 1902-1903, Bd. XXXVII, p. 225.

⁴ *Arch. f. exp. Path.*, 1899, Bd. XLII, p. 379.

⁵ Thèse Rostock, 1905.

⁶ *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1899, Bd. LXIII, p. 599.

exempt que possible d'acide oxalique; en remplaçant la viande par du thymus de veau, il obtient une augmentation de l'acide urique.

	Avant	Après
I . . .	8 mg.	29 mg.
II . . .	1 mg. 5	2 mg. 5
III . . .	5 mg. 3	14 mg. 5
IV . . .	9 mg. 6	17 mg. 3
V . . .	16 mg. »	24 mg. »
VI . . .	4 mg. 5	14 mg. »

Lecœur¹ constate également que la suralimentation augmente à la fois l'acide urique et l'acide oxalique.

A. Gautier² estime que « l'accroissement de l'acide urique est accompagné le plus souvent d'un augment parallèle de l'acide oxalique ».

Ces expériences suffisent-elles à faire de l'acide oxalique un dérivé de l'acide urique ou des purines?

L'alimentation par le ris de veau apporte dans l'organisme bien autre chose que des nucléines, et toute expérience de ce genre se trouve sans grande valeur. Constaté avec A. Gautier et Albahary que l'acide urique et l'acide oxalique varient parallèlement est un fait que d'autres auteurs n'ont pas confirmé (Adler³, Hammerbacher⁴, Mohr et Salomon⁵, Lüthje⁶), et qui peut tenir à un hasard heureux dans le choix des aliments.

Enfin pour les auteurs qui admettent qu'il y a dans l'organisme une oxalicolyse, la méthode des bilans, consistant à doser l'acide urique ou les purines ingérés et l'acide oxalique éliminé, est sans valeur. Elle ne pourrait mettre en évidence que des

¹ Thèse de méd., Paris, 1900.

² *Chim. Biol.*, t. II, p. 641.

³ *Med. Rec.*, 1893, vol. XLIII, p. 673.

⁴ *Pflüg Arch.*, 1884.

⁵ *Arch. f. klin. Med.*, LXX, p. 486.

⁶ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1899, Bd. XXXV, p. 271.

productions d'acide oxalique relativement énormes, dépassant le pouvoir destructeur de l'organisme.

*
* *

La méthode des macérations et des extraits d'organe a donné d'excellents résultats pour définir le siège et l'intensité de l'uricolyse : elle n'a pas donné de grands renseignements sur les produits de cette destruction.

Chassevant et Richet, avec le foie ont cru retrouver de l'urée ; leurs résultats ont été contestés par Jacoby. D'ailleurs, tant de choses peuvent donner de l'urée dans ces circonstances, qu'il est bien difficile de rien en conclure.

Dans la macération du rein de bœuf ou de cheval en présence d'urate de soude, Wiener trouve la moitié du glycocolle qui correspondrait à l'uricolyse¹.

Almagia², en mélangeant une solution alcaline d'acide urique avec une bouillie d'organes, voit apparaître la réaction de glyoxal. Mais Wiechowski³ fait remarquer combien facilement en pareille circonstance l'allantoïne a pu se former sous l'action des tissus et se transformer en glyoxal sous l'action de l'alcali et de la température.

Salkowski prend du foie de chien ; un échantillon de 100 grammes est haché et analysé immédiatement ; 100 grammes sont laissés à l'étuve quarante-huit heures en présence d'eau chloroformée, et 100 grammes avec de l'eau chloroformée et 50 centigrammes d'acide urique. Il ne constate pas d'augmentation appréciable de l'acide oxalique.

Cippollina⁴ fait des expériences analogues avec divers organes et trouve les chiffres suivants :

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1899, Bd. XLII, p. 375.

² *Zeitsch. f. phys. Chem.*, Bd. VII, p. 459.

³ *Bioch. Zeitsch.*, 1910, Bd. XX.

⁴ *Berl. klin. Woch.*, 1901, p. 544.

Foie de veau, 250 gr. sans acide urique . .	3 mg. 8	d'acide oxalique	
— avec 0 gr. 50 d'acide urique . .	7 mg. »		—
Foie humain, 300 gr. sans acide urique . .	3 mg. 3		—
— avec 0 gr. 50 d'acide urique . .	3 mg. 8		—
Rate de bœuf, 100 gr. sans acide urique . .	6 mg. 2		—
— avec 0 gr. 50 d'acide urique . .	10 mg. »		—

En somme les résultats sont douteux, sauf en ce qui concerne la rate.

Tomaszewski a étudié l'action uricolytique des organes pour voir si elle aboutit à la formation ou à la destruction de l'acide oxalique. Il utilise une bouillie d'organes, dans l'espoir qu'elle serait plus active que le suc exprimé à la presse. Les organes, bien dépouillés des parties grasses ou conjonctives, sont finement hachés, broyés avec des débris de verre, immergés dans l'eau chloroformée, bien agités et laissés vingt-quatre heures à la glacière en présence de toluène. Au bout de ce temps, cet extrait est filtré sur de la gaze pour enlever les parties les plus grossières, et réparti dans trois flacons à large ouverture. Le premier sert de témoin, le deuxième est additionné d'acide oxalique ou d'un de ses sels, le troisième d'acide urique dissous dans le moins possible de soude.

Les trois flacons sont laissés au bain-marie à 37 degrés pendant six à huit heures, et traversés par un courant d'air énergique. Au bout de ce temps, le liquide est désalbuminé par la chaleur et l'acide acétique. Dans les trois liquides, on dose l'acide oxalique et en plus, dans le troisième, l'acide urique. L'acide urique a été dosé par le procédé de Krüger-Schmidt, l'acide oxalique par celui d'Autenrieth et Barth.

Voici les résultats de Tomaszewski :

1° Rein du bœuf :

	I — gr.	II — gr.	III — gr.
Acide oxalique ajouté . . .	0 »	0,2175	0,6
— urique ajouté . . .	0 »		
— oxalique trouvé . . .	0,0021	0,139	0,04
— urique trouvé . . .	»	»	0,0021

Il a donc disparu 7 centigrammes (35 pour 100) de l'acide oxalique et il s'en est formé 0 gr. 0019.

Une expérience préliminaire, faite sans digestion, a montré que, dans le dosage de l'acide oxalique, la perte est de 20,4 pour 100.

2° Rein de bœuf :

	I gr.	II gr.	III gr.
Acide oxalique ajouté . . .	0 »	0,45	0 »
— urique ajouté . . .	0 »	0 »	0,5
— oxalique trouvé . . .	0,003	0,27	0,0039

Il a disparu 18 centigrammes (40 pour 100) d'acide oxalique et il s'en est formé 0 gr. 0009.

3° Rate de cheval :

	I gr.	II gr.	III gr.
Acide oxalique ajouté . . .	0 »	0,2013	0 »
— urique ajouté . . .	0 »	0 »	0,6
— oxalique trouvé . . .	0,0031	0,1502	0,0092
— urique trouvé . . .	»	»	0,401

Il a disparu 0 gr. 0502 (24 pour 100) de l'acide oxalique et il s'en est formé 0 gr. 0061.

Une expérience de contrôle, faite sans digestion, a montré que l'erreur systématique est de 16,3 pour 100 dans le dosage de l'acide urique et de 19,9 pour 100 dans celui de l'acide oxalique.

4° Foie de bœuf :

	I gr.	II gr.	III gr.
Acide oxalique ajouté . . .	0 »	0,2013	0 »
— urique ajouté . . .	0 »	0 »	0,6
— oxalique trouvé . . .	0,0021	0,1353	0,0054
— urique trouvé . . .	»	»	0,403

Il a donc disparu 0 gr. 0066 (32,8 pour 100) de l'acide oxalique, et il s'en est formé 0 gr. 0033.

5° Foie de bœuf :

	$\frac{I}{\text{gr.}}$	$\frac{II}{\text{gr.}}$	$\frac{III}{\text{gr.}}$
Acide oxalique ajouté . . .	0 »	0,45	0 »
— urique ajouté . . .	0 »	0 »	0,5
— oxalique trouvé . . .	0,0028	0,321	0,0047
— urique trouvé . . .	»	»	0,358

Il a disparu 129 milligrammes (28,2 pour 100) d'acide oxalique et il s'en est formé 0 gr.0019.

6° Sang de mouton.

Sur 60 centigrammes d'acide urique mis dans 300 centimètres cubes de sang, on en retrouve immédiatement 52 centigrammes, soit une erreur systématique de 13,3 pour 100. Sur 60 centigrammes d'acide urique ajoutés à 300 centimètres cubes de sang, on en retrouve au bout de trois jours 503 milligrammes (perte : 16,1 pour 100).

L'auteur estime que la rate s'est seule montrée nettement capable de faire de l'acide oxalique aux dépens de l'acide urique ; l'action du foie se montre moins nette.

Jastrowitz¹ opère sur des organes de chien, recueillis immédiatement après la mort par hémorragie ; les organes broyés sont agités pendant huit heures avec la solution physiologique de NaCl, le liquide est additionné d'urate de soude. Au bout de vingt-quatre heures, on dose l'acide urique et l'acide oxalique par la méthode de Barth et Autenrieth. Le rein du chien détruit modérément l'acide urique, mais ne fait pas d'acide oxalique. La rate, le foie, le muscle détruisent énergiquement l'acide urique et font un peu d'acide oxalique : 1 kilogramme de rate en ferait en vingt-quatre heures 92 milligrammes ; 1 kilogramme de foie, 12 milligrammes ; 1 kilogramme de muscle, 10 milligrammes.

Avec le *ferment uricolytique* de Schittenhelm, de Wiechowski, de Batteli et Stern, on n'a, à notre connaissance, cherché

¹ *Bioch. Zeitsch.*, 1910, Bd. XXVIII, p. 34.

que l'allantoïne. Wiechowski¹ est arrivé à cette conclusion que ce ferment transformait l'acide urique en allantoïne à peu près intégralement.

Ce résultat obtenu *in vitro* est apparemment extensible *in vivo*. Mais il ne s'ensuit pas que l'uricololyse s'arrête à ce stade. D'autres ferments peuvent intervenir dans les tissus vivants ; la collaboration des parenchymes et du sang peut aller plus loin, et il est possible qu'une part plus ou moins considérable de l'allantoïne subisse une destinée ultérieure.

Nous avons pensé à étudier par la méthode des circulations artificielles la destinée des acides urique et oxalique dans le foie.

Cette méthode avait déjà été employée par Ascoli². Cet auteur fait circuler dans le foie de chien du sang défibriné additionné d'acide urique ou d'urate de lithium. Le sang abandonné à lui-même ne détruit pas l'acide urique ; en traversant le foie il s'appauvrit en acide urique. Ascoli croit même une fois avoir observé une augmentation de l'urée, mais ses dosages étaient faits par la méthode de Pflüger-Schöndorf et il s'agissait peut-être d'allantoïne ; du reste, cette urée peut avoir une autre source.

Voici la technique que nous avons suivie dans toutes nos expériences :

Nous prenons deux chiens, l'un de forte taille, l'autre aussi petit que possible. Ils sont saignés à fond, et le sang est défibriné. Nous avons ainsi un volume de sang variant de 1 litre à 1 litre et demi. Nous établissons la circulation à travers le foie du petit chien. On lie la veine cave inférieure au-dessus des veines surrenales, la veine splénique vers son embouchure, et on place la canule d'arrivée dans la veine porte. On lie la veine cave inférieure au ras du cœur et on place entre la ligature et le foie la canule de départ ; il faut avoir soin de laisser couler un peu de sang par ce vaisseau avant de placer la canule, sous peine de voir celle-ci être obstruée par les caillots. On ferme les incisions abdominales et thoraciques.

¹ *Bioch. Zeitsch.*, Bd. XX.

² *Arch. f. ges. Phys.*, 1898, Bd. LXXII, p. 340.

Le sang est placé dans un vase de Mariotte renfermé dans une étuve à 40 degrés; le niveau d'écoulement du liquide est à 1 m. 20 du plan de la table d'opération. Le sang efférent est reçu dans un vase placé au bain-marie à 38 degrés et assez large pour qu'il puisse facilement s'oxygéner. Le transport du sang du bain-marie à l'étuve est effectué à la main. Les tubes d'adduction et d'abduction étaient munis de pinces à vis pour régler le débit et la pression du courant sanguin. On s'arrangeait pour que le sang s'écoulât à grosses gouttes, presque en filet continu. Nous avons prolongé l'expérience tant qu'elle se faisait régulièrement, c'est-à-dire en moyenne une heure et demie. Au bout de ce temps la température à l'intérieur du foie était encore de 35 degrés.

Sauf dans la première expérience, on prélevait au bout de dix minutes un échantillon de sang A qui était traité de suite : un échantillon B qui était placé à l'étuve à côté du vase de Mariotte : à la fin de l'expérience un échantillon C. Pour effectuer le dosage, le sang était versé dans un vase taré, renfermant environ dix fois son poids d'eau ; une deuxième pesée donnait le poids du sang. On déféquait avec l'acide phosphotungstique et on achevait le dosage suivant la technique que nous avons proposée. Nous exprimerons en milligrammes les variations de poids de l'anhydride iodique et du cuivre réduit. Nous utiliserons ce dernier chiffre seul pour calculer le poids de l'acide oxalique.

Dans une première expérience, nous avons voulu voir si le sang ne se chargerait pas d'acide oxalique aux dépens du foie. Nous avons fait circuler le sang pur.

EXPÉRIENCE I

Volume du sang. 1 200 centim. cubes environ.

Durée de la circulation . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Perte de poids I^{2}O^5	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique pour 100
A. . .	39 gr.	1,2	0,1	0,17	0,4
C. . .	95 gr.	0,3	0,2	0,35	0,36

Le sang du chien renferme donc 3 mg. 6 à 4 milligrammes d'acide oxalique pour 1.000 à l'état normal; ce chiffre ne s'accroît pas en passant à travers le foie; il ne paraît pas non plus diminuer sensiblement.

Nous avons cherché la destinée de l'acide parabanique. Nous avons ajouté au sang 1 gramme de ce corps purifié par plusieurs cristallisations et dissous dans un peu de soude.

EXPÉRIENCE II

Volume du sang 1.100 centim. cubes environ.

Durée de la circulation. . . . 1 h. 1/4.

	Poids de l'échantillon	Perte de poids de I^{PO}_5	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique pour 100
A. . .	37 gr.	2	0,5	0,89	2,4
B. . .	41 gr.	9,5	0,5	0,89	2
C. . .	42 gr.	4	3,5	6,19	14,7

EXPÉRIENCE III

Volume du sang 1.400 centim. cubes environ.

Durée de la circulation. . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Perte du poids du I^{PO}_5	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique pour 100
A. . .	33 gr.	0,2	0	0	0
B. . .	31 gr.	0,6	0	0	0
C. . .	49 gr.	2,4	1,4	2,55	5,2

Nous avons opéré de même avec 1 gramme d'urate de soude.

EXPÉRIENCE IV

Volume du sang 1.800 centim. cubes environ. .

Durée de la circulation. . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Perte de poids de I^{PO}_5	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique pour 100
A. . .	39 gr.	0,1	0,2	0,35	0,8
B. . .	30 gr.	0,3	0	0	0
C. . .	160 gr.	1,9	2,2	3,89	2,40

EXPÉRIENCE V

Volume du sang 2 litres environ.

Durée de la circulation 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Perte de poids de P^{205}	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique pour 100
A. . .	86 gr.	0,1	0	0	0
B. . .	40 gr.	0,1	0,1	0,17	0,8
C. . .	211 gr.	3,4	3	5,31	2,5

Nous pensons que nos expériences montrent que le foie transforme l'acide parabanique et l'acide urique en acide oxalique. A l'état normal, les quantités de ces corps présentées dans le sang sont trop minimales pour donner naissance à des quantités appréciables d'acide oxalique ; mais dans les conditions où nous sommes placé et qui ont pour but d'exagérer ces phénomènes, nous pouvons saisir et démontrer cette transformation.

CHAPITRE V

ACTION DE L'ACIDE OXALIQUE

1° Action toxique générale.

L'intoxication oxalique se manifeste, suivant son intensité et son acuité, par divers symptômes qui se groupent de façon variable :

Troubles digestifs, à allure de gastro-entérite, traduisant soit l'action corrosive du poison, soit un effort d'élimination par les voies digestives ;

Troubles nerveux, à peu près constants dans tous les cas, consistant en symptômes d'excitation ou de paralysie suivant les circonstances et même suivant le moment ;

Troubles cardiaques, d'origine neuro-musculaire.

Troubles osseux, consistant en déformations du squelette liées à la décalcification ;

Troubles urinaires (néphrite et irritation vésicale), dus à la formation et à l'évacuation au niveau du rein de calculs microscopiques d'oxalate de chaux ;

Troubles divers des échanges, portant sur le carbone, l'oxygène et l'azote.

Nos recherches ont porté sur l'action de l'acide oxalique, sur le système neuro-musculaire ; l'action de l'acide oxalique sur la minéralisation de l'organisme et du squelette en particulier ; l'action de l'acide oxalique sur les échanges gazeux et la composition du sang.

2^e Action de l'acide oxalique sur l'appareil neuro-musculaire.

Les phénomènes nerveux occupent une place importante parmi les accidents généraux de l'empoisonnement oxalique aigu, soit dans les observations cliniques et médico-légales, soit dans les intoxications expérimentales. La réalité de ces faits est incontestable, nous rappellerons rapidement les données historiques qui s'y rattachent ; nous grouperons les symptômes observés en pareil cas ; enfin nous montrerons comment nous avons pu, avec M. Couvreur, préciser la localisation physiologique de ces troubles et, avec M. Roubier, en expliquer le mécanisme.

A. LES FAITS CLINIQUES

Les cliniciens ont appris depuis longtemps que l'acide oxalique est surtout un poison nerveux ; Hahn¹, Loeper² insistent sur les symptômes nerveux qu'il provoque.

D'une façon générale, les troubles ainsi observés sont très polymorphes : tantôt c'est une perte de connaissance immédiate avec collapsus ; d'autres fois, le malade reste conscient et ce sont surtout les phénomènes paralytiques qui dominent la scène, au point que le malade ne peut se soutenir ; presque toujours on note de l'agitation au moins passagère, un tremblement généralisé à tout le corps ; plus rarement, des phénomènes tétaniques ou du trismus, quelquefois enfin, des convulsions.

La mydriase est presque toujours signalée ; d'autres fois, on observe des alternatives de dilatation et de resserrement des pupilles.

Les troubles cardiaques, portant sur le rythme, sont généralement rattachés à une action du poison sur les ganglions

¹ *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*, article OXALIQUE (acide).

² *Rapport au XIII^e Congrès de Médecine*, Paris, 1912.

intrinsèques du cœur ; les troubles du rythme respiratoire peuvent également s'expliquer par l'intervention des centres nerveux ; il en est de même de la sialorrhée et des troubles sphinctériens que l'on observe parfois.

La sensibilité est rarement intacte : les malades se plaignent tantôt de douleurs vives dans les membres, tantôt de sensation de fourmillement au niveau des extrémités.

Une fois la période aiguë de l'intoxication terminée, le système nerveux n'a pas encore repris dans tous les cas son intégrité : Hahn signale qu'il peut exister pendant des jours et même pendant des mois des élancements douloureux dans les membres, de l'engourdissement, de la paralysie des extrémités inférieures, parfois des douleurs lombaires irradiées et des troubles de la miction. Ce sont là en somme des signes de polynévrite ; ce sont encore ceux que l'on retrouve dans une observation clinique plus récente de Bonnamour et Roubier¹, plus typique à tous points de vue.

L'existence de ces syndromes névritiques est un indice de la localisation nerveuse du poison oxalique.

Les cliniciens connaissent encore une autre forme de l'intoxication oxalique : l'oxalémie chronique², caractérisée par la rétention d'acide oxalique avec de temps en temps une débâcle urinaire et une crise oxalurique. Cette oxalurie s'accompagne d'une série d'accidents morbides, les uns chroniques les autres paroxystiques : dysurie à type spécial, troubles gastro-intestinaux à épisodes aigus, accidents rhumatismaux, poussées asthmiques, surtout troubles nerveux paroxystiques (névralgies, migraines).

B. LES FAITS EXPÉRIMENTAUX

L'observation clinique révèle ainsi la prédilection avec laquelle l'acide oxalique frappe le système nerveux. Cette loca-

¹ *Province Médicale*, 24 décembre 1910.

² J. Teissier, Loeper, *XIII^e Congrès français de Médecine*, 13 octobre 1912.

lisation a été constatée par la plupart des auteurs qui se sont occupés de réaliser l'intoxication oxalique expérimentale. Nous citerons d'abord les travaux de Kobert et Küssner et ceux de Koch.

Kobert et Küssner ¹ constatent que, chez la grenouille, il y a prédominance des symptômes paralytiques, précédés, dans leur apparition, de contractions fibrillaires qui se généralisent plus ou moins rapidement suivant la dose de poison employée.

Chez les animaux à sang chaud, les accidents sont plus complexes, et les phénomènes d'excitation et de dépression peuvent se combiner et s'associer de diverses manières. Suivant Kobert et Küssner, on observe trois types principaux de réaction chez l'animal intoxiqué :

a) Les phénomènes d'excitation font défaut, et les signes de paralysie se manifestent avec une grande netteté.

b) Les phénomènes paralytiques font défaut, alors que ceux d'excitation sont très violents et se terminent par la mort.

c) Au milieu des signes de paralysie, se montrent quelques phénomènes isolés d'excitation.

Il semble qu'en règle générale les signes d'excitation soient plus rares que ceux de dépression ; ces derniers sont en effet notés dans la plupart des expériences de Kobert et Küssner. Cependant les phénomènes d'excitation peuvent être très marqués ; ils peuvent aller jusqu'au tétanos et à l'opisthotonos, semblables à ceux que provoque l'intoxication par la strychnine.

Kobert et Küssner font du reste remarquer que la même dose de poison, introduite de la même façon chez les animaux de même espèce et choisis aussi identiques que possible, provoque des accidents très dissemblables, sans qu'on en perçoive la raison : tantôt la paralysie existe presque seule, tantôt les

¹ *Arch. f. path. Anat.*, 1879, Bd. LXXVIII, p. 210.

accidents convulsifs se dessinent avec la plus grande intensité.

Ajoutons en outre que la pupille est presque toujours en mydriase ; la réaction lumineuse persiste habituellement jusqu'à une période avancée de l'intoxication. Les troubles des rythmes respiratoire et circulatoire sont variables ; au début et avec de faibles doses, on note surtout de l'accélération de la respiration et du pouls ; de fortes doses amènent de l'arythmie cardiaque et ralentissent le rythme respiratoire.

R. Koch¹ a étudié, surtout chez la grenouille, la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates. Nous extrayons de son travail ce qui a trait au sujet qui nous occupe.

Chez les grenouilles, l'injection de 1 centimètre cube d'une solution d'oxalate neutre de sodium à 2,5 pour 100 provoque les phénomènes suivants : peu après l'injection surviennent des secousses fibrillaires de la musculature de l'abdomen ; les mouvements deviennent lourds, paresseux ; l'animal peut rester sur le dos, les membres sont allongés ; il peut encore cependant se retourner sous l'influence des excitants mécaniques ou chimiques. Bientôt les mouvements deviennent de plus en plus difficiles ; les membres supérieurs sont parcourus de secousses fibrillaires : l'animal reste raidi sur le dos, les mouvements volontaires sont plus faibles ; les membres inférieurs présentent des secousses fibrillaires ; l'animal reste inerte, incapable de ramener ses membres parésiés. La respiration ne s'est jamais arrêtée. Les réflexes, d'abord nets, s'affaiblissent avec le temps ; la paralysie devient complète et le cœur cesse de battre.

Avec une injection de 1/2 centimètre cube de solution à 2,5 pour 100, l'évolution des accidents est la même, mais plus lente, la paralysie complète et l'arrêt du cœur ne se produisent qu'au bout de trois quarts d'heure.

¹ Ueber die Wirkung der Oxalate auf den thierischen Organismus (*Arch. f. exp. Path.*, 1881, Bd. XIV, p. 153).

Une dose de 1 / 4 de centimètre cube produit des symptômes analogues : paresse des mouvements, tremulations fibrillaires, ralentissement du cœur ; mais il faut attendre plus longtemps pour voir apparaître les accidents et le tableau est moins caractérisé ; l'animal se retablit peu à peu et, au bout de vingt-quatre heures, il ne peut plus se distinguer d'un animal normal.

Les chercheurs qui ont repris les expériences des trois auteurs précités n'ont pu que confirmer la description qu'ils avaient donnée des accidents.

Paulus¹ a expérimenté sur les lapins et a surtout noté des phénomènes convulsifs.

Decottignies² confirme dans leurs grandes lignes les données de Kobert et Küssner en ce qui concerne l'association des phénomènes d'excitation et de depression, les troubles respiratoires et cardiaques.

C. EXPÉRIENCES PERSONNELLES³

Nous avons cherché nous-même à reprendre cette étude, en nous proposant spécialement de définir la localisation nerveuse ou musculaire de l'action toxique.

Chez la grenouille. — Nous employons une solution aqueuse d'oxalate neutre de sodium à 2 pour 100 et nous en injectons 1 à 2 centimètres cubes suivant le poids de l'animal, dans un des sacs lymphatiques du dos ou du ventre.

L'intoxication évolue suivant le type décrit par Koch et par Kobert et Küssner. Au bout de quelques minutes, l'animal est agité ; puis ses flancs sont animés de tressaillements rapides ; la respiration devient plus fréquente, saccadée ; elle se fait sous forme de secousses du thorax. Les flancs, le thorax, puis le dos

¹ Thèse de médecine, Göttingen, 1877.

² *De l'action toxique de l'acide oxalique* (thèse de Paris, 1909).

³ Couvreur et Sarvonat, Action de l'oxalate de sodium sur le système neuromusculaire (*Journ. de Phys.*, septembre 1911).

sont parcourus par des secousses fibrillaires, et enfin deux ordres de phénomènes s'associent et se groupent de façon extrêmement variable : des phénomènes *paralytiques* et des phénomènes *excito-moteurs*.

A. PHÉNOMÈNES PARALYTIQUES. — L'animal s'engourdit de plus en plus, s'affaisse et s'étale sur la table ; il ne peut se retourner quand on le met sur le dos ; il ne réagit plus aux excitations extérieures, les réflexes s'affaiblissent, les mouvements respiratoires s'arrêtent et l'animal finit par mourir dans cet état. Quelquefois cependant à ce stade, la guérison est possible, et il nous est arrivé de retrouver vivants le soir des animaux que nous avions laissés le matin dans un état de mort apparente.

B. PHÉNOMÈNES D'EXCITATION. — Les phénomènes d'excitation se manifestent du côté des muscles du tronc, puis des membres antérieurs et enfin postérieurs qui sont animés de secousses fibrillaires ; ces secousses peuvent être assez intenses pour se traduire parfois par de vrais mouvements cloniques que nous avons pu inscrire avec le myographe de Marey : d'autres fois, elles sont plus marquées, et, pour les mettre en évidence, il faut mettre le muscle à nu et même l'exciter directement en le pinçant ou en le percutant ; il suffit parfois d'un choc sur la table pour obtenir le même résultat. Ces secousses se produisent généralement par groupes de cinq à dix auxquelles succèdent quelques instants de repos. L'association des phénomènes paralytiques et excito-moteurs est extrêmement variable. Certains animaux se paralysent très vite et meurent sans avoir présenté autre chose que quelques trémulations des flancs ; d'autres présentent dès le début des secousses allant jusqu'à représenter de vraies convulsions, et la mort survient au cours d'un accès tétaniforme. Le plus souvent, les phénomènes paralytiques débutent, puis surviennent quelques trémulations du tronc et des ceintures ; la paralysie progresse,

devient complète et c'est sur ces muscles paralysés que se déroulent les phénomènes d'excitation : ceux-ci peuvent persister une demi-heure après que la paralysie est complète, puis ils se ralentissent, s'espacent, diminuent d'intensité et finissent par disparaître.

*Chez le cobaye*¹. — Nous avons employé une solution d'oxalate de soude à 2 pour 100 : les injections étaient répétées tous les jours à la dose de 1 centimètre cube. Un de nos animaux est mort au bout de cinq jours, un autre au bout de six jours. De suite après chaque injection, on note une vive agitation, des secousses fibrillaires des muscles lombaires et même quelques secousses convulsives : ces phénomènes apparaissent au bout de dix minutes environ, durent une heure ou deux, puis disparaissent complètement. Nous n'avons pas observé de phénomènes paralytiques, sauf un peu de parésie de la patte du côté de l'injection, passagère d'ailleurs. La mort est survenue sans apparition d'autres phénomènes neuro-musculaires.

*Chez le lapin*². — Nous avons employé des doses de toxique plus considérables et nous avons obtenu des accidents nerveux mieux caractérisés.

LAPIN I, 3 kg. 250. — Reçoit sous la peau de l'abdomen, le 12 mars 1911, 20 centigrammes d'oxalate de soude ; après, il ne présente rien d'anormal. Le 13 mars, on lui injecte 30 centigrammes ; on note ensuite de l'abattement, l'animal traîne le train postérieur, et surtout la patte située du côté de la piqure. Le 14 mars, il reçoit 40 centigrammes ; mêmes phénomènes. Le 15 mars, 50 centigrammes : plusieurs heures après, abattement : le lapin se couche sur le côté, ne peut se tenir sur ses pattes ; mydriase, yeux hagards. Mort dans l'après-midi.

LAPIN II, 3 kilogrammes. — Reçoit sous la peau du ventre, le 8 avril, 2 centimètres cubes d'une solution d'oxalate neutre de sodium à 5 pour 100.

¹ Sarvonat et Roubier, Troubles neuro-musculaires dans l'intoxication par l'acide oxalique (*Journ. de Phys.*, juillet 1911).

² Sarvonat et Roubier, *ibidem*.

Pas de phénomènes nerveux manifestes. Le 9 avril, il reçoit 3 centimètres cubes de la même solution, soit 15 centigrammes d'oxalate ; pas de troubles. Le 10 avril, il reçoit 5 centimètres cubes, soit 25 centigrammes. On note, peu après l'injection, des convulsions, des secousses musculaires, des tremblements fibrillaires. Le 11 avril, nouvelle injection de 5 centimètres cubes de la solution (25 centigrammes). On note un peu de raideur, surtout au niveau du train postérieur ; au niveau des pattes postérieures, les réflexes sont très exagérés et la percussion provoque des secousses cloniques et une sorte de trépidation épileptoïde. Ce phénomène est beaucoup moins net au niveau des membres antérieurs. La respiration est régulière et un peu accélérée. Les pupilles sont dilatées et réagissent mal à la lumière. Le 12 avril, nouvelle injection de 5 centimètres cubes ; à la suite, on note les mêmes phénomènes ; en progressant, l'animal traîne son train postérieur. Une heure et demie après cette injection, il devient raide, présente des tremblements et des secousses convulsives de la tête et du cou et meurt.

LAPIN III, 2 kg. 600. — Le 18 avril, injection de 4 centimètres cubes d'une solution d'oxalate de soude à 5 pour 100 (20 centigrammes) ; rien de net. Le 19 avril, au matin, injection de 5 centimètres cubes de cette solution (25 centigrammes) ; de suite après l'injection, rien ; deux heures après, l'animal a présenté de la raideur et plusieurs convulsions qui ont duré environ un quart d'heure ; vers 4 heures du soir, il est très abattu, couché sur le côté, les pattes postérieures bougent peu. Les réflexes des pattes postérieures sont exagérés, la percussion provoque des secousses brusques et multiples. Au palper des membres et de l'abdomen, on sent des trémulations musculaires et des secousses fibrillaires fréquentes. Mydriase. Respirations accélérées, incomptables ; cœur très rapide. Le 20 avril, on croyait que l'animal serait mort dans la nuit ; le matin, on est étonné de le trouver sur ses pattes, progressant assez bien, quoique lentement, et traînant un peu le train postérieur ; mais il ne semble pas très abattu. On lui injecte 5 centimètres cubes de la solution ; plusieurs heures après, mêmes phénomènes qu'hier, mais toutefois moins prononcés. Le 21 avril, même injection de 5 centimètres cubes et mêmes résultats ; dans l'après-midi, phénomènes d'agitation qui ont disparu le lendemain matin. Toujours réflexes exagérés, mydriase. Le 22 avril, même injection de 5 centimètres cubes et mêmes phénomènes. Mort dans la nuit.

En résumé, les symptômes que nous avons observés chez le cobaye et chez le lapin correspondent assez exactement à ceux

qui ont été décrits par les auteurs, et en particulier au type II de Kobert (signes d'excitation marqués et amenant la mort, et phénomènes paralytiques légers ou nuls).

La conclusion la plus générale que l'on puisse tirer de nos expériences, c'est que l'acide oxalique produit du côté de l'appareil neuro-musculaire des symptômes d'excitation et de paralysie groupés de façons très diverses. Mais rien ne nous dit quelle est la part du système nerveux et du système musculaire dans ces accidents.

D. MODE D'ACTION. — FAITS EXPÉRIMENTAUX

Les auteurs qui ont étudié le mode d'action de l'acide oxalique ont en effet discuté longtemps sur son mécanisme. Nous n'insisterons pas sur les théories anciennes qui n'ont plus guère guère qu'un intérêt historique : un réflexe d'origine gastrique avait été admis hypothétiquement par Thompson¹ ; Onsum², Almen³ décrivent des embolies d'oxalate de chaux qui oblitéraient soit les vaisseaux pulmonaires, ce qui occasionnait l'asphyxie et les troubles secondaires, soit les vaisseaux cérébraux. Christison et Coindet⁴, frappés de ce fait que l'estomac était souvent intact, entreprirent sur ce point de nouvelles recherches. Ils montrèrent que le sang ne devenait pas acide ; ils crurent pouvoir affirmer que « l'action primitive du poison se fait sentir sur la moelle et le cerveau ; le cœur et les poumons ne sont atteints que secondairement aux lésions du système nerveux ». Huseman⁵ attribue à l'acide oxalique une action « exquise » sur le cœur, la moelle et le cerveau.

¹ *London Medical Repository*, 1816, t. III, p. 382.

² Onsum, *Arch. f. path. Anat.*, 1863, Bd. XXVIII, p. 233.

³ Almen, *Upsales Läkaref. Förhand*, t. II, p. 265.

⁴ Experimental inquiry of poisoning by oxalic acid (*Edimb. Med. Journ.*, XIX, 1823).

⁵ *Traité de Toxicologie*, 1862.

Buchheim¹ admet qu'à forte dose il agit sur les ganglions intracardiaques et surtout sur les centres cérébro-spinaux.

Tous ces travaux étaient peu démonstratifs et incomplets quand Koch, Kobert et Küssner reprirent le problème expérimentalement.

Koch injecte de l'oxalate de soude chez le chat et chez le lapin ; il observe un peu de ralentissement du cœur et d'abaissement de la pression ; à dose plus forte, la mort survient par arrêt du cœur ; à dose encore plus élevée, il y a arrêt diastolique rapide du cœur et chute de la pression à zéro. Mais Koch signale que, si l'on a au préalable sectionné la moelle, aucun de ces accidents ne se produit ; ils seraient donc d'origine nerveuse.

Kobert et Küssner admirent également que le poison agissait surtout sur le système nerveux :

« La diminution de la motilité n'est pas d'origine périphérique, car les muscles et les nerfs moteurs réagissent facilement aux excitants mécaniques et électriques jusqu'au moment de la mort. Tous les symptômes semblent pouvoir s'expliquer par l'action du cerveau et de la moelle. Il semble qu'il y ait diminution de l'excitabilité de tous les centres. Les secousses et les convulsions que l'on observe quelquefois s'expliquent peut-être comme le veulent Onsum et Almen, par la formation de cristaux d'oxalate de chaux que l'on retrouve parfois dans le sang et qui se localisent un peu partout sans produire aucun accident et en particulier dans le cerveau qu'ils irritent au suprême degré. »

Koch s'est efforcé de déterminer chez la grenouille le point d'action de l'acide oxalique. La section du sciatique ni l'action du curare n'empêchant la production des secousses musculaires, celles-ci doivent être d'origine musculaire. L'excitation électrique se montre efficace sur le muscle alors qu'elle ne l'est plus sur le nerf. En liant les vaisseaux d'un muscle pour empêcher la diffusion du poison, les contractions musculaires,

¹ *Arch. f. phys. Heilkunde*, 1857.

quoique plus fortes que de l'autre côté, sont cependant au-dessous de la normale. En immergeant soit le nerf, soit le muscle dans une solution d'oxalate de soude, la paralysie et les trémulations se produisent rapidement.

L'auteur conclut de l'ensemble de ses recherches que l'oxalate de soude frappe à la fois les nerfs et les muscles, mais il exerce d'abord une action paralysante sur le système nerveux car, au moment où s'établit la paralysie, le muscle est encore excitable.

Chez les mammifères, les symptômes nerveux seraient secondaires aux troubles circulatoires et à la baisse de la pression : en injectant le poison directement dans la carotide du chat même à dose élevée, on ne produit ni convulsions, ni troubles cardiaques.

Otterbein¹, à l'inverse de Koch et Küssner, estime que l'action toxique se porte d'abord sur le myocarde et non sur le système nerveux. Gene², pratiquant des circulations artificielles dans le cœur de grenouilles isolé avec de l'oxalate de soude à 1/2.000, conclut également que l'action est d'abord cardiaque. Neuberg³ arrive aux mêmes résultats, et remarque de plus que les accidents cardiaques sont plus précoces que ceux que présente le système nerveux central.

Citons encore les travaux de Howell et de Looke.

Howell⁴ pratique chez les grenouilles une circulation artificielle, avec une solution d'oxalate de soude à 4 pour 1.000. Au bout d'une heure, le courant du repos persiste, mais la variation négative a disparu : le nerf est encore *vivant*, mais n'est plus *irritable*. Un peu avant ce stade l'excitation du nerf produit la variation négative, mais ne provoque pas de contraction

¹ *Toxicologische Untersuchungen über die Oxalsäure* (Inaug. Dissert. Bonn, 1889).

² *Wirkung der Oxalsäure auf die Froschorgane* (*Würzburg pharmak. Inst. Arbeiten*).

³ *Toxicologische Studien über... Säuren* (Inaug. Dissert. Dorpat, 1883).

⁴ *Journ. of Phys.*, 1894, p. 476.

musculaire. Quant au muscle irrigué par la solution d'oxalate, il présente d'abord des mouvements convulsifs, puis il se paralyse ; arrive enfin la rigidité. La cause de ces accidents serait à chercher dans la décalcification, car le muscle paralysé est ranimé par un sel de calcium.

D'après Looke¹, l'oxalate de soude a une action très marquée sur le muscle lui-même. Dans une solution à 0,75 pour 100 le muscle est « très vivant » plus même que dans la solution physiologique de NaCl : au bout d'un à trois quarts d'heure, il est paralysé, mais il n'est pas en état de rigidité cadavérique ; il est peu ou pas raccourci et a tous les caractères d'un muscle vivant. Il suffit de le faire tremper une heure ou deux dans du sérum physiologique, puis dans de l'eau de rivière légèrement calcaire pour lui rendre sa vitalité et sa contractilité. En ajoutant 0,025 à 0,1 pour 100 d'oxalate de soude à la solution de NaCl, on augmente les propriétés irritantes de celle-ci. Ce serait à cette action irritante que l'auteur rattache les secousses et les trémulations que l'on observe dans l'intoxication oxalique. Au bout de quatre heures d'immersion dans l'oxalate, sous l'influence d'une température de 40 degrés le muscle se raccourcit et s'opacifie. Si l'immersion dure davantage, le muscle se met en contraction tonique et au bout de vingt à trente heures le raccourcissement est maximum avec raideur et opacité.

Le dernier auteur qui ait étudié l'action de l'acide oxalique sur le système neuro-musculaire est Corbey².

Corbey constate de nouveau l'abaissement de la pression artérielle qui succède à l'injection intraveineuse et l'attribue au cœur lui-même plutôt qu'au système nerveux

En recueillant des tracés myographiques sur la grenouille après injection de 4 milligrammes d'oxalate sodique, l'énergie de la contraction va en s'affaiblissant ; de plus, le temps perdu s'allonge, surtout aux dépens de la période d'énergie

¹ *Journ. of Phys.*, 1893, p. 119.

² *Arch. intern. de Pharmacol.*, 1902, t. X, p. 293.

croissante. Tous ces résultats s'observent encore après l'emploi du curare, et l'auteur conclut que l'action du poison est surtout musculaire.

E. MODE D'ACTION. — EXPÉRIENCES PERSONNELLES

En somme, il semble, qu'en rapprochant les résultats obtenus par Kobert et ses élèves, par Looke, par Howell et par Corbey, la tendance générale soit de localiser sur le muscle l'action de l'acide oxalique. Mais les expériences sont loin d'être concluantes avec un tel absolutisme et l'hypothèse nerveuse ne saurait être rejetée sans plus ample examen. Nous avons essayé de résoudre le problème en opérant sur les grenouilles. Nous avons décrit plus haut (p. 94) la marche que nous avons suivie et les symptômes que nous avons observés. Nous avons essayé d'analyser, par l'examen du sciatique et du gastrocnémien de nos animaux, la part qui revient dans ces phénomènes aux centres nerveux, aux nerfs et aux muscles.

1° ACTION DES CENTRES SUPÉRIEURS. — Sur les animaux dont la moelle cervicale était coupée, nous n'avons observé aucune particularité dans la marche de l'intoxication.

2° ACTION DE LA MOELLE. — Pour déterminer la part qui revient aux centres médullaires, nous avons eu recours : 1° à la ligature du tronc à l'exclusion du cône terminal conservé, avec injection du poison dans le segment antérieur du tronc, comme dans l'expérience classique de Cl. Bernard sur le curare ; 2° à une ligature de la cuisse respectant le sciatique.

a) *Ligature du tronc.*

EXPÉRIENCE I. — Sur une grenouille ainsi préparée, l'injection d'oxalate de soude dans le train antérieur produit une paralysie complète, avec conservation de l'excitabilité directe du nerf ; mais les muscles des pattes

antérieures réagissent seulement au numéro 6 et ceux des pattes postérieures au numéro 10 du chariot de Dubois-Reymond. La paralysie est donc d'origine centrale, mais l'excitabilité musculaire est un peu atteinte.

Dans ces conditions, les trémulations se produisent aussi bien dans le train postérieur que dans le reste de l'animal, au bout de vingt minutes. Au bout d'une heure, la paralysie est à peu près totale, aussi bien dans le train postérieur qu'en avant de la ligature. Il suffit de laisser tomber l'animal sur la table, ou même d'ébranler celle-ci par un choc pour provoquer des secousses tétaniques, absolument comme sur un animal strychnisé.

Au bout d'une heure dix, la paralysie est absolue; cependant, le nerf réagit encore au numéro 17 de la bobine de Dubois-Reymond. L'action du poison se fait donc surtout sentir sur les centres médullaires.

b) *Ligature de la cuisse.*

EXPÉRIENCE II. — Une grenouille ainsi préparée reçoit, à 9 h. 20, 3 centigrammes d'oxalate de soude. A 10 h. 50, les mouvements volontaires et réflexes sont abolis, même dans la patte préservée. L'excitation du muscle donne, au numéro 9, une contraction de rupture; au numéro 6, les deux contractions.

EXPÉRIENCE III. — Sur une grenouille, on lie la patte droite à l'exclusion du nerf; on lui injecte, à 9 heures, 4 centigrammes d'oxalate de soude. A 11 heures, la paralysie est complète. On interroge les muscles et les nerfs :

Patte liée	Patte empoisonnée
Le nerf réagit au numéro 16.	Le nerf réagit au numéro 17.
Le muscle réagit au numéro 10.	Le muscle réagit au numéro 6.

Ces deux dernières expériences, en confirmant les résultats de l'expérience I, montrent aussi quelques faits nouveaux mieux étudiés dans les expériences suivantes.

3° ACTION DU NERF.

EXPÉRIENCE IV. — Sur une grenouille, on lie les deux pattes postérieures en respectant les sciatiques, de façon à les anémier également.

A 9 h. 15, on injecte dans une patte 1 centigramme d'oxalate de soude et, à 10 h. 15, on interroge les nerfs et les muscles de chaque côté :

Patte injectée	Patte non injectée
A 9 h. 15, ligature, oxalaté de soude, 1 centigramme.	Ligature.
10 h. 15 : au numéro 13 de la bobine, l'excitation du nerf donne une contraction faible.	Dans les mêmes conditions, contraction faible.
11 heures : le muscle et le nerf réagissent faiblement au numéro 5.	Le muscle réagit au numéro 9. Le nerf, énergiquement au numéro 13.

EXPÉRIENCE V. — Sur une grenouille, on lie la patte droite, en réservant le sciatique ; on injecte 3 centigrammes d'oxalate de soude sous la peau du dos, et on étudie l'excitabilité du muscle et du nerf.

8 h. 45, ligature. Injection de 3 centigrammes d'oxalate de soude.

Patte liée	Patte empoisonnée
9 h. 35 : le nerf réagit bien au numéro 13.	Le nerf réagit faiblement au numéro 13.
Le muscle réagit bien au numéro 5.	Le muscle réagit faiblement au numéro 5.
10 h. 30 : le muscle réagit bien à 5.	Le muscle réagit au numéro 4.
Le nerf réagit au numéro 8.	Le nerf ne réagit plus, même au numéro 0, mais son excitation provoque des réflexes de l'autre côté.
11 heures : le muscle réagit au numéro 5.	Comme à 10 h. 30.
Le nerf réagit au numéro 6.	
11 h. 30 : le muscle réagit au numéro 5.	Le muscle réagit au numéro 4.
Le nerf réagit au numéro 6, 5.	Le nerf ne réagit plus.

Ces deux expériences montrent nettement par leur comparaison combien l'empoisonnement central est plus actif que l'empoisonnement local.

Nous avons encore envisagé l'action locale de l'oxalate de soude appliqué directement sur le nerf : une patte de grenouille est préparée à la façon de la patte galvanoscopique, le nerf est immergé dans une solution

d'oxalate de soude à 1 pour 100; au bout de quelques instants, la patte est animée de mouvements énergiques : trémulations et secousses cloniques intenses, durant une demi-heure environ. Une patte témoin immergée dans le sérum physiologique ne réagit pas. Sur une autre patte, nous avons au préalable injecté sous la peau de la jambe, au contact du gastrocnémien, 1 centimètre cube de solution de $\text{CaCl}_2 \frac{\text{N}}{10}$: les phénomènes d'excitation se produisent néanmoins. En faisant agir successivement sur le tronc du nerf l'oxalate de soude et le chlorure de calcium, on arrête les convulsions et les trémulations.

4° ACTION DU MUSCLE. — Pour dissocier l'action du muscle, nous avons eu recours à la section du nerf; à la dégénérescence de celui-ci; au curare; à l'action locale du poison.

EXPÉRIENCE VI. — Nous avons, sur deux animaux, sectionné le sciatique et nous l'avons laissé dégénérer pendant quinze jours; la plaie, recouverte d'un peu de vaseline, ne s'était pas infectée, l'aponévrose et la peau formaient un tissu de cicatrice et le membre était parfaitement sain. Au bout de ce temps, le sciatique n'était plus excitable au courant électrique. Nous injectons à ces animaux 3 à 4 centigrammes d'oxalate de soude, suivant leur taille; en un quart d'heure, la paralysie apparaît; en une demi-heure, elle est totale; à ce moment, les trémulations, jusqu'ici à peine ébauchées sur le tronc, se généralisent et acquièrent toute leur intensité; le gastrocnémien, du côté sain, est parcouru par des secousses subintrantes, intenses, groupées par petites périodes; du côté opéré, on observe à peine quelques secousses au moment où le muscle est dénudé ou excité mécaniquement.

Les trémulations ne sont donc pas d'origine musculaire.

On pourrait se demander si elles ne relevaient pas de l'action du poison sur le tronc ou sur les terminaisons du nerf.

EXPÉRIENCE VII. — Sur une grenouille, nous coupons le sciatique d'un côté et nous lui injectons immédiatement 3 centigrammes d'oxalate de soude. On n'observe pas de trémulations du côté opéré. Ce fait contredit les observations de Koch.

EXPÉRIENCE VIII. — Sur l'animal curarisé et oxalaté, l'excitation du muscle subit une diminution légère, mais progressive. Cependant, cette

diminution n'est pas de beaucoup supérieure à celle que provoquerait l'action seule du curare, ainsi qu'il résulte de l'examen du tableau comparatif suivant :

Première grenouille	Deuxième grenouille
9 h. 40, injection de curare.	10 h. 10, injection de curare.
9 h. 55, contraction de rupture au numéro 4 de la bobine. Rien au numéro 5.	10 h. 15, injection de 2 centigrammes d'oxalate de soude.
	10 h. 40, rien au numéro 5. Contraction de rupture faible au numéro 2. Deux secousses au 1.
	11 h. 20, contraction de rupture au numéro 1.
11 h. 2, contractions au numéro 1.	

L'action paralytique du poison se fait donc sentir surtout sur le système nerveux et pour une faible part seulement sur le système musculaire.

Les phénomènes d'excitation (trémulations, secousses) sont donc d'origine médullaire ; il en est de même des phénomènes paralytiques pour la plus grande part, mais pas en totalité. En effet, dans toutes les expériences du paragraphe 2 où nous avons isolé les muscles par la ligature du tronc ou par la ligature de la patte, nous avons constamment trouvé que l'excitabilité musculaire était un peu diminuée dans les parties empoisonnées. Dans l'expérience I, sur une grenouille dont le tronc était lié et le train antérieur seul empoisonné, la paralysie devint totale, mais les muscles des membres antérieurs réagissaient seulement au n° 6 de la bobine et ceux des pattes postérieures au n° 10.

Sur l'animal de l'expérience III, dont une patte avait été isolée par une ligature, le muscle ainsi protégé réagissait au n° 10 et le muscle atteint au n° 6.

De même dans l'expérience IV du paragraphe 3, où nous avons injecté l'oxalate de soude en contact du muscle, nous

avons vu l'excitabilité nerveuse diminuer rapidement, alors que celle des muscles subissait un affaiblissement bien moins marqué, mais réel. L'animal de l'expérience V reçoit de l'oxalate de soude dans le tronc, mais une de ses pattes est préservée par une ligature : la paralysie est totale, mais le muscle préservé est un peu plus excitable. Tous ces faits concordent pour montrer que, individuellement, le muscle est légèrement atteint.

La *conclusion* que nous tirons de nos expériences, c'est que l'oxalate de soude produit sur le système neuro-musculaire de la grenouille des phénomènes de paralysie et d'excitation diversement associés. Les phénomènes paralytiques dépendent surtout des centres médullaires, du nerf et un peu du muscle. Les phénomènes d'excitation sont peut-être dus pour une faible part à l'excitation directe du nerf, mais surtout à celle des centres médullaires.

F. MODE D'ACTION. — FAITS CHIMIQUES. — LOCALISATION DE L'ACIDE OXALIQUE

L'acide oxalique est donc cliniquement et expérimentalement un poison neuro-musculaire à prédominance nerveuse. Il nous a été possible de démontrer chimiquement cette localisation élective.

Les symptômes neuro-musculaires de l'intoxication oxalique ont reçu diverses explications, reflétant en général les idées en cours au moment où elles furent émises, évoluant à mesure que la technique des recherches se perfectionnait, se transformant à mesure que les hypothèses nerveuses, anatomiques, physiologiques ou chimiques se faisaient fortes d'interpréter les faits observés.

Thompson, Orfila, Christison et Coindet admettent que l'acide oxalique exerce une action irritante sur la muqueuse stomacale ; les troubles cardiaques et nerveux que l'on peut

observer seraient d'ordre sympathique et cette action réflexe pourrait suffire à entraîner la mort.

Huseman admet également une action locale sur l'estomac, avec retentissement consécutif sur le cœur et les centres cérébro-spinaux.

Onsum, puis Almen observent et décrivent chez les animaux intoxiqués de petites embolies d'oxalate de chaux qui irritent les cellules cérébrales.

Rabuteau ¹ trouve dans le sang le spectre de la carboxy-hémoglobine ; il admet que l'acide oxalique se dédouble au moins en partie en donnant de l'oxyde de carbone et que c'est ce dernier corps qui produit les symptômes toxiques.

Kobert et Küssner, Koch, Cavazzani, Corbey invoquent tour à tour les localisations nerveuses ou musculaires du poison. Leurs arguments sont uniquement d'ordre expérimental, nous les avons exposés plus haut (p. 99 sqq.), nous n'y reviendrons pas.

Nous avons cherché à déterminer chimiquement la localisation du poison oxalique.

La notion que les poisons ont dans l'organisme une localisation élective n'est pas nouvelle, Claude Bernard ² fut le premier à soupçonner ce fait et à le mettre en évidence ; ses expériences sur l'action du curare sont là pour le prouver. Magendie démontrait plus tard que la strychnine agit sur la moelle épinière. Le Professeur R. Dubois montra de même que le chlorure d'éthylène ³ s'accumule dans l'humeur aqueuse et peut ainsi entraîner des phénomènes de déshydratation et d'opacification du côté de la cornée. Il mit également en évidence la localisation et l'oxydation de la paraphénylènediamine ⁴ au niveau de la glande lacrymale.

M. le Professeur Dubois avait en outre vu depuis longtemps

¹ Rabuteau, *Soc. Biol.*, 1874.

² Cl. Bernard, *Leçons sur les... substances toxiques*, 1857, p. 267 sqq.

³ *Soc. Biol.*, 1887, p. 584 ; *ibid.*, 1889, p. 82 ; *Arch. de Phys.*, 1888 ; II, p. 299.

⁴ *Arch. de Phys.*, 1888, II, p. 255.

que les anesthésiques se localisent sur les lipoïdes : « La majeure partie des vapeurs anesthésiques traverse le blanc ou l'albumine de l'œuf pour aller se condenser dans le jaune ou vitellus comme ferait une substance colorante ayant plus d'affinité pour le noyau de la cellule que pour son protoplasme. Or, le vitellus de l'œuf se rapproche bien davantage par sa composition chimique du tissu nerveux que l'albumine et il est possible que l'élection plus marquée des anesthésiques généraux pour le système nerveux chez l'animal vivant ne reconnaisse pas d'autre cause ¹. » En rapprochant ces faits de ceux qu'il avait observés sur les graines et sur les fruits ² (orange, moutarde, amande amère) et qui tous montrent l'action déshydratante des vapeurs anesthésiques, M. le Professeur Dubois conclut que l'anesthésique général a une action déshydratante sur tout ce qui est vivant, mais agit principalement sur les éléments lipoïdes où il se fixe de préférence. Ces remarquables conceptions si frappantes dans leur fécondité et leur simplicité étaient bien antérieures aux publications d'Overton ³. Quoique M. le professeur Dubois eût été très catégorique sur ce point, dans un travail qui a reçu une grande publicité et que M. Overton connût parfaitement les travaux en question puisqu'il a combattu les idées de M. Dubois sur la déshydratation, mais en passant sous silence ce qu'il avait dit de l'élection des anesthésiques généraux sur les lipoïdes, certains expérimentateurs français ont adopté les idées d'Overton qui ne sont en définitive qu'une reproduction incomplète de celles de M. Dubois puisqu'on en a retranché la déshydratation qui est en somme le fait capital.

Citons encore la localisation bulbaire des essences convulsivantes (Cadéac et Meunier ⁴) ; celle de plomb (Mellière ⁵,

¹ *Revue gén. des Sc.*, 15 septembre 1891, p. 563.

² *Soc. Biol.*, 1883, p. 377.

³ *Die Narkose*.

⁴ *Contribution à l'étude de l'alcoolisme*, 1892.

⁵ *Journ. de Pharm.*, 1902, t. XVI, p. 465.

J. Camus¹) ; celle des toxines microbiennes (Courmont et Doyon², G. Laroche³), du chloroforme et de l'éther (Nicloux⁴) sur le tissu nerveux.

L'acide oxalique ne fait pas exception à la règle commune et il s'accumule, soit dans le système nerveux, soit dans les organes à émonction.

La littérature scientifique est assez pauvre en données sur ce point.

Nous citerons trois analyses de Bischoff⁵ qui se rapportent à des cas suraigus. Nous reproduirons ici ses résultats que nous avons calculés pour 100 d'organes afin de les rendre comparables aux nôtres. Parmi les analyses de cet auteur, nous n'avons du reste retenu que celles où il est question du système nerveux. Ce sont celles qui portent dans son mémoire les n^{os} I, III et V.

	I	II	III
Estomac et contenu . .	2,1	1 »	0,09
Sang.	0,46	0,24	»
Foie	2,3	0,059	0,11
Cœur		0,05	
Rein.		0 »	
Rate.		0,19	
Cerveau.		0,04	
Urine.			

Nous ne citerons que pour mémoire une analyse de Garnier⁶, où il n'est du reste pas question des centres nerveux.

Loeper⁷ a injecté à des lapins pendant quatre jours 1 à 2 centimètres cubes d'une solution à 5 pour 100 d'acide oxalique

¹ *Soc. Biol.*, 19 mars 1910.

² *Le Tétanos*.

³ Thèse méd., Paris, 1910-1911.

⁴ *Soc. Biol.*, 1906-1907.

⁵ Bischoff, *Ber. d. deutsch. chem. Gesell.*, 1883, Bd. XVI, p. 1350.

⁶ Garnier, *Annales d'hygiène publique*, 1907.

⁷ Loeper, *Progrès médical*, 8 avril 1911.

ou d'oxalate de soude et le dosage de l'acide oxalique dans les divers organes donne les résultats suivants :

Intestin	0,12 pour 100
Estomac	0,27 —
Muscle	0,010 —
Foie	0,014 —
Cerveau	0,016 —

Chez deux chiens traités de la même façon, l'auteur précité trouve les chiffres suivants :

Muscle	0,017 pour 100
Estomac	0,032 —
Cerveau	0,025 —

En même temps que Loeper, et sans connaître ses travaux, nous avons fait la même expérience avec Roubier¹ :

Un chien de 18 kilogrammes reçoit des doses croissantes d'oxalate de soude mélangé à ses aliments : 1 gr. 80 pendant quatre jours, 2 gr. 70 pendant quatre jours, 3 gr. 60 pendant les trois jours suivants, 7 gr. 20 pendant trois autres jours, en tout 50 gr. 40 en quatorze jours. Les derniers jours l'animal est abattu, il a du dégoût pour les aliments, il présente de la diarrhée sanglante ; à la fin, il ne prenait certainement pas toute la dose d'oxalate de soude qu'on lui donnait. Au bout de ce temps, le chien a été sacrifié par saignée de l'artère fémorale, on lave l'organisme en injectant, par la veine fémorale, de la solution salée physiologique jusqu'à ce que le liquide ressorte par l'artère à peine coloré. Les viscères à l'autopsie étaient exsangues et nous avons dosé dans les organes l'acide oxalique par la méthode de Salkowski². Voici nos résultats.

Organe	Poids en grammes	Acide oxalique	
		Poids en milligrammes	Pour 100 d'organe
Sang.	52	0,93	0,017
Fragments de foie . . .	185	18,41	0,098
Deux poumons	163	17,39	0,106
Deux reins.	145	32,92	0,225
Fragments de nerfs . .	12	3	0,250
Cerveau.	84	22,69	0,270

¹ Sarvonat et Roubier, *Soc. de biologie*, 25 mars 1911 ; *Répertoire pharmaceutique*, 1911 ; *Journal de physiologie*, juillet 1911.

² Cette recherche ainsi que la suivante a été faite aux débuts de nos travaux

Ces chiffres montrent que l'acide oxalique ne se trouve qu'en faible proportion dans le sang, qu'il abandonne vite pour se fixer dans les tissus. On voit que le rein en contient proportionnellement deux fois plus que le foie et les poumons, ce qui est bien d'accord avec ce fait que cette substance s'élimine par le rein. Mais nous remarquons surtout que le cerveau et les nerfs sont les organes les plus riches en acide oxalique surtout si on songe que le cerveau est l'organe dont l'eau forme la plus grande partie.

Nous avons injecté de l'oxalate de soude à trois lapins, pour étudier les symptômes nerveux qu'ils ont présentés (voir plus haut), et chez deux d'entre eux (lapins II et III) nous avons dosé l'acide oxalique dans plusieurs organes. Nous sommes arrivé aux résultats suivants :

I. — Lapin de 3 kilogrammes. A reçu en tout 1 gramme d'oxalate de soude en injections sous-cutanées en cinq jours.

Organe	Poids en grammes	Acide oxalique	
		Poids en milligrammes	Pour 100 d'organe
Reins (non lavés) . . .	28	18,6	0,66
Cerveau.	12	3,1	0,25

II. — Lapin de 2 kg. 600. A reçu en tout 1 gr. 50 d'oxalate de soude en injections sous-cutanées en cinq jours.

Organes	Poids en grammes	Acide oxalique	
		Poids en milligrammes	Pour 100 d'organe
Reins (les deux) . . .	25	19	0,76
Foie	95	52	0,54
Cerveau	10	23	0,23

avant que nous ayons pu établir une méthode meilleure. Cette méthode peut cependant donner des résultats comparables, en opérant dans des conditions identiques et sur des quantités d'acide oxalique de même ordre.

3^o Action décalcifiante de l'acide oxalique.

On connaît l'affinité de l'acide oxalique pour la chaux. En chimie générale, elle est assez grande pour que la formation d'un précipité d'oxalate de chaux suffise au dosage de l'un de ces corps. Cette affinité trouve des applications en physiologie.

D'une part, l'intoxication oxalique provoque presque toujours la formation de petits infarctus d'oxalate de chaux (Kobert, Hahn) bien rarement absents même en pathologie humaine. D'autre part, il est plus intéressant de constater que les sels de chaux peuvent atténuer ou supprimer les symptômes toxiques. L'oxalate de potasse est toxique pour les êtres inférieurs, sauf les algues et les champignons qui n'ont pas besoin de calcium (Løw¹).

Howell². Locke³ avaient constaté que le gastrocnémien d'une grenouille immergé dans une solution d'oxalate de soude à 0,75 pour 100 devient rapidement très irritable, puis perd son excitabilité au bout d'une heure, mais redevient irritable au contact d'une solution calcique.

Friedenthal⁴ attribue l'action de l'acide oxalique sur le cœur du lapin à la décalcification; pourtant le lavage avec des solutions calciques ne peut pas, en général, ranimer le cœur. Dixon⁵ a pu cependant réveiller, par ce procédé, le cœur de la grenouille et des mammifères; et il a fait, d'autre part, remarquer que les levures qui ne renferment pas de calcium sont insensibles à l'acide oxalique.

Decottignies⁶ a montré, chez plusieurs animaux, au cours

¹ *Bioch. Zeitsch.*, 1912, Bd. XXXVIII, p. 226.

² *Journal of Phys.*, 1894, p. 476.

³ Locke, *ibidem*, 1894, p. 118.

⁴ Friedenthal, *Arch. f. Phys.*, 1901, p. 145.

⁵ Dixon, *Pharmacology*.

⁶ Decottignies, thèse Paris, 1901-1902.

de l'intoxication oxalique, que l'injection préalable des sels de chaux atténue les symptômes de cette intoxication ou l'empêche de se produire. Les sels (chlorure, glycéro-phosphate) de calcium préalablement injectés amènent un état temporaire d'immunité des animaux vis-à-vis de l'acide oxalique injecté même à doses mortelles. Il en conclut que les oxalates agissent en décalcifiant l'organisme, et que c'est le système nerveux qui subit le premier contre-coup de cette décalcification, à cause de l'appétence de cette partie de l'organisme pour l'acide oxalique.

Januscke¹ s'est demandé de nouveau si le calcium peut ranimer les tissus empoisonnés par l'acide oxalique, en particulier le cœur des grenouilles. Celui-ci, isolé, rempli avec une solu-

tion $\frac{N}{5}$ d'oxalate de soude, s'arrête en quelques minutes. Les solutions de NaCl, l'acide chlorhydrique dilué ne le raniment pas, mais il suffit d'un peu de chlorure de calcium pour le ranimer. Les autres acides sont moins toxiques pour le cœur que l'acide oxalique.

L'action du chlorure de calcium est donc spécifique dans ce cas. On peut supposer que l'acide oxalique décalcifie les tissus ou qu'il se fixe sur l'albumine, donnant ainsi une sorte d'oxalate d'albumine que l'adjonction de la chaux décomposerait. En effet, les autres sels métalliques qui précipitent l'acide oxalique sont inactifs (nitrate d'argent, lactate d'argent, chlorure de cadmium). Le chlorure de baryum est inactif, car le baryum ne peut remplacer le calcium dans l'organisme. Seul, le strontium, très voisin du calcium, se montre actif.

Le même auteur se demande, en outre, si d'autres substances qui se combinent au calcium agissent comme l'acide oxalique et il a constaté que l'acide sulfurique, le phosphate de soude, l'oléate de soude, les acides malonique, succinique et tartrique agissent de même et en quantité correspondante.

¹ Januscke, *Arch. f. exp. Path.*, 1909, LXI, p. 363.

Januscke a, de plus, constaté qu'une injection sous-cutanée de 0 cc.017 d'une solution $\frac{N}{5}$ d'acide oxalique tue la grenouille en trente à quarante minutes ; mais si, au bout de quinze minutes, on injecte dans la veine abdominale du chlorure de calcium, les signes paralytiques s'amendent.

Chiari et Frölich¹ ont constaté que, dans les cas d'empoisonnement non mortel par un oxalate, les organes innervés par le grand sympathique (muscle dilatateur de la pupille, glandes salivaires, vaisseaux artériels) sont devenus extraordinairement sensibles à l'action de l'adrénaline, et que les organes pourvus d'un appareil nerveux autonome (corde du tympan, nerf moteur de la vessie) sont devenus extrêmement sensibles à l'action de la pilocarpine.

Ils mettent ces phénomènes sur le compte de la soustraction de la chaux subie par les nerfs autonomes et le grand sympathique, et de l'état de surexcitabilité qui en est résulté pour ces mêmes organes.

Toutes ces expériences physiologiques semblent donc concorder pour montrer l'antagonisme du calcium et de l'acide oxalique dans les tissus.

La chaux peut donc servir à neutraliser l'intoxication oxalique. Il en résulte que l'action prolongée de cet acide aura pour résultat de décalcifier l'organisme. C'est effectivement ce que l'on constate.

Caspari², chez des chiens et des lapins nourris avec des feuilles de betteraves (riches en oxalates de soude et de chaux); Zuntz et Mathusius³ chez un porcelet dont l'alimentation était additionnée d'oxalate de soude, ont constaté des troubles osseux manifestes ; les os sont poreux, flexibles, fragiles ; les épiphyses sont grosses, il y a sur les côtes des chapelets

¹ Chiari et Frölich, *Arch. f. exp. Path.*, 1911, p. 214.

² Caspari, *Centralbl. f. Agriculturchemie*, 1897, p. 529.

³ Zuntz et Mathusius, *Centralbl. f. Agriculturchemie*, 1897, p. 533.

par épaissement des cartilages. Chez le porcelet le cartilage est un peu hypertrophié et la calcification est irrégulière: on note quelques épaisissements périostaux et de l'ostéoporose, comme s'il y avait eu des alternatives de l'ossification en rapport avec les variations de l'alimentation. Chez le mouton, Zuntz et Mathusius avec le même régime n'ont obtenu ni accidents, ni même calciurie: cela tiendrait à ce que, chez les ruminants, l'acide oxalique se détruit par fermentation dans la panse.

Götting¹ a étudié histologiquement ces troubles osseux chez les animaux de Caspari et de Zuntz. Microscopiquement les lésions observées rappellent le rachitisme, mais elles en diffèrent beaucoup en réalité. L'acide oxalique produit sur l'os enchondral et périostal des altérations analogues au rachitisme, mais la calcification du tissu ostéoïde s'accomplit normalement, et l'essence du processus est caractérisée par la résorption excessive de l'os calcifié. On sait que, au contraire, le rachitisme est essentiellement caractérisé par l'absence de calcification de la zone ostéoïde. Les deux processus sont donc bien différents.

Nous nous proposons du reste de reprendre cette étude avec l'aide de Dubreuil pour la partie histologique, mais en prolongeant l'action du poison pendant plusieurs générations.

Si l'acide oxalique décalcifie l'organisme, on doit retrouver quelque part dans les excréta les traces de cette spoliation calcaire. C'est en effet ce qui a lieu.

Caspari², au cours des recherches citées plus haut, a, pour la première fois, abordé le problème. Un des chiens de Caspari, dont la ration alimentaire était additionnée d'oxalate de soude, éliminait journellement 748 milligrammes de chaux par l'urine, et 261,2 milligrammes par l'intestin, au lieu de

¹ Götting, Altérations osseuses produites chez les jeunes animaux par la privation de chaux et par l'intoxication oxalique (*Arch. f. path. Anat.*, 1909, t. CLXXXVII, p. 1).

² *Centralbl. f. Agriculturchemie*, août 1897, p. 529.

15 milligrammes, et 251,1 milligrammes durant les jours précédents. Un autre animal éliminait 547 milligrammes de chaux par l'urine, et 381,3 milligrammes par les fèces, au lieu de 277 milligrammes et 426 milligrammes.

Loeper¹, en injectant de l'acide oxalique à des lapins, le voit s'éliminer en partie par l'urine, et en même temps, il observe une augmentation de la chaux fécale de trois à cinq pour 100. Le même auteur² a également montré que, chez l'homme oxalurique, la teneur en chaux peut s'élever à 4-50 pour 100 dans les fèces, et à 0,45 dans les urines totales.

Ce sont là des arguments en faveur de l'action décalcifiante de l'acide oxalique et des oxalates.

Nous avons voulu aller plus loin, et mettre en évidence cette décalcification. Pour cela, nous avons intoxiqué des cobayes avec de l'oxalate de soude, et nous avons dosé la chaux dans leur squelette et leurs parties molles.

Chez trois cobayes, nous avons injecté sous la peau 0 gr. 18 à 0 gr. 21 d'oxalate neutre de soude, par injections espacées, et la durée totale de l'intoxication a été de six à sept jours.

Le squelette a été séparé des tissus molles par la méthode habituelle, lavée avec de l'eau distillée, lavé à l'eau, séché et pesé dans cet état. C'est la technique que nous avons employée pour mettre en évidence l'action décalcifiante de l'infection tuberculeuse. Le squelette et les parties molles (y compris les eaux d'ébullition et de lavage du squelette) ont été séparément incinérés avec un peu d'azotate d'ammoniaque : les cendres blanches ou un peu grises ont été pesées et dissoutes dans l'acide chlorhydrique étendu à l'exception d'un petit résidu insoluble qui se produit toujours en pareil cas et qui renferme³ un peu de charbon, de silice et de fer : nous avons négligé ce résidu. Dans la liqueur, on sépare la chaux à l'état d'oxalate en présence de chlorhydrate d'ammoniaque et d'acide acétique : le précipité est rassemblé dans un tube à centrifuger, additionné d'un peu d'acide sulfurique, lavé à l'alcool absolu renfermant un peu d'acide chlorhydrique, séché et pesé.

¹ Soc. méd. des Hôp. Paris, 22 octobre 1909.

² Loeper, *Progrès Médical*, 22 juillet 1911, p. 251.

³ Sarvonat et Rebattu, *Journal de Physiol.*, 1911, 1913.

⁴ Hugouenq, *Jour. de Physiol.*, juill. 1902.

Comme dans nos précédents travaux, nous désignons par sq le squelette, par pm les parties molles, par M le poids des cendres, par Ca le poids du calcium ; le rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{M}}$ du calcium au poids des cendres nous renseignera sur la décalcification du squelette ou des parties molles.

	COBAYES SAINS			COBAYES INTOXIQUÉS			
	I	II	moyenne	I	II	III	moyenne
Durée de l'intoxi- cation	»	»	»	6 jours	7 jours	6 jours	6 jours
Doses d'oxalate Na injectées	»	»	»	0 gr.20	0 gr.21	0 gr 18	0 gr.195
Poids à la mort . .	»	»	»	390 gr.	290 gr.	245 gr.	308 gr.
Poids du squelette.	»	»	»	27,86	14,45	12,25	18,19
Poids des parties molles	»	»	»	362,14	275,55	232,75	290,15
M sq	10	15,230	12,605	14,02	10,84	8,11	10,99
M pm	5,302	9,207	7,254	5,58	4,242	3,726	4,516
M total.	15,302	24,437	19,869	19,60	15,082	11,836	15,506
M p. 100 sq . . .	»	»	»	50,32	75,01	66,20	63,84
— — pm	»	»	»	1,53	1,053	1,600	1,394
— — total	»	»	»	5,02	5,20	4,83	5,02
Ca sq	4,675	8,01	6,342	5,690	3,98	2,94	4,20
— pm	1,096	1,41	1,253	0,309	0,538	0,454	0,434
— total	5,771	9,42	7,595	5,999	4,518	3,394	4,637
Ca p. 100 sq. . .				20,42	27,54	24	23,98
— — pm				0,085	0,188	0,195	0,156
— — total				1,538	1,558	1,385	1,494
Ca M sq	0,467	0,526	0,496	0,405	0,367	0,362	0,378
— pm	0,206	0,153	0,179	0,055	0,126	0,121	0,101
— total	0,377	0,385	0,381	0,306	0,299	0,286	0,297

Nous ferons remarquer que le squelette a été pesé après dessiccation, et que le poids, dit des parties molles, a été calculé en retranchant du poids du cadavre le poids du squelette sec. Malgré l'imprécision de ces déterminations, nous n'avons pas trouvé d'autre solution du problème.

Nous reproduisons ici comparativement les résultats que nous avons obtenus avec Rebattu sur les cobayes sains.

La lecture du tableau ci-joint nous montre tout d'abord que la minéralisation de l'organisme (squelette et parties molles) diminue sous l'influence de l'intoxication oxalique, la différence 19 gr. 869 — 15 gr. 506 = 4 gr. 363 représentant environ le quart du poids des cendres.

D'autre part, la teneur des cendres en chaux est nettement abaissée; le calcium ne forme plus que 0,378 des cendres du squelette, au lieu de 0,496, et que 0,101 des cendres des parties molles, au lieu de 0,179. On peut exprimer ces résultats sous une autre forme, et comparer le rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{M}}$ chez le cobaye sain à ce qu'il est chez l'animal intoxiqué. On a les chiffres suivants :

Pour le squelette	$\frac{0,496}{0,378} = 1,31$
Pour les parties molles	$\frac{0,179}{0,101} = 1,77$
Pour l'ensemble	$\frac{0,381}{0,297} = 1,28$

En concluant, nous dirons que l'organisme, pour neutraliser et éliminer l'acide oxalique, a besoin de sels de chaux; il les prend d'abord dans les parties molles, puis dans le squelette qui agit ici comme une sorte de grenier d'abondance, destiné à parer aux besoins imprévus. Cette décalcification doit se faire sentir de préférence sur les organes où se localise l'acide oxalique, et aussi sur ceux auxquels la chaux semble être plus indispensable, à savoir: les organes nerveux. C'est peut-être là le mécanisme d'action de l'acide oxalique introduit dans l'organisme.

4° Action sur la circulation et la respiration.

L'intoxication oxalique s'accompagne de phénomènes respiratoires dont la netteté est évidente, et qui consistent en polypnée et dyspnée avec pauses expiratoires. Ces accidents

ont été l'objet de recherches expérimentales, peu nombreuses du reste.

Quant aux manifestations vasculaires et surtout cardiaques, elles ont été étudiées plus longuement, surtout dans le but de définir leur nature nerveuse ou musculaire. Cette étude a eu du reste pour résultat de montrer une fois de plus l'antagonisme de l'acide oxalique et des sels de calcium.

Nous n'envisagerons ici que les phénomènes mécaniques de la respiration et de la circulation, et nous réunirons dans un autre chapitre tout ce qui a trait aux échanges gazeux.

*
* *

Kobert et Küssner¹ trouvent que la respiration est peu atteinte. A doses faibles, ils n'observent aucun trouble ; à doses plus élevées, de courtes pauses expiratoires et enfin une dyspnée marquée.

Koch², chez le lapin et le chat, trouve que les mouvements respiratoires deviennent rapides, puis superficiels et enfin très faibles. Ces accidents sont surtout marqués après injection de poison, moins nets quand on recourt à la voie gastrique.

Decottignies³ trouve chez le chien la respiration d'abord accélérée, puis ralentie, irrégulière, coupée de pauses expiratoires.

Corbey⁴ observe chez le chien une accélération intense de mouvements respiratoires, quelle que soit la voie d'introduction du poison. Ces modifications ne se produisent pas instantanément : elles surviennent même après injection du poison et section des vagues. Elles ne sont donc pas d'origine réflexe. Elles n'évoluent pas non plus parallèlement à la baisse de la

¹ *Arch. f. path. Anat.*, 1879, Bd. LXXVIII, p. 224.

² *Arch. f. exp. Path.*, 1880, Bd. XIV, p. 158.

³ Thèse de méd., Paris, 1901-1902.

⁴ *Arch. intern. de Pharmacol.*, 1902, vol. X.

pression. L'auteur a tendance à les rattacher à la rétention d'un produit toxique, peut-être l'acide carbonique.

La pression artérielle ne subit pas de modifications après l'injection intraveineuse¹; à dose forte, il peut cependant se produire un léger abaissement par paralysie des centres bulbaires. Le pouls est irrégulier et donne l'impression d'un trouble nerveux. Les pulsations persistent même après la cessation de tout autre mouvement des membres. Ces modifications évoluent plus ou moins rapidement, selon l'acuité de l'intoxication.

De Cyon, Hermann, Koch observent chez les grenouilles l'arrêt en diastole; Koch ne voit jamais d'accélération, mais plutôt l'affaiblissement du cœur. Ces modifications se retrouvent sur le cœur isolé et irrigué avec un mélange de sérum de lapin et d'eau salée. L'auteur conclut que ces troubles sont d'origine musculaire.

Pour Koch, chez les mammifères les modifications cardio-vasculaires sont plus marquées et plus précoces en injectant le poison dans la jugulaire que dans la carotide, d'accord avec l'idée que le cœur serait atteint primitivement, avant le système nerveux. Par voie jugulaire, une dose de 6 à 9 centigrammes chez le chat ou le lapin produit une accélération du cœur et une élévation de la tension peu marquée et bientôt suivies des phénomènes inverses jusqu'à l'arrêt en diastole. Avec 15 centigrammes la baisse de pression et l'arrêt du cœur se font en quelques secondes. L'auteur regarde l'acide oxalique comme un poison du muscle cardiaque.

Corbey² a étudié les variations du rythme cardiaque et de la pression chez le chien après ingestion de doses massives. Il observe une rapide accélération du cœur avec élévation de la pression, dues à l'irritation du pneumogastrique gastrique; puis le ralentissement du cœur et la baisse progressive de la

¹ Kobert et Kussner, *Arch. f. math. Anat.*, 1879, Bd. LXXVIII, p. 222.

² *Arch. intern. de Pharmacod.*, 1902, t. X, p. 293.

pression ; ces derniers troubles se produisent même après section des vagues et de la moelle cervicale ; ils seraient d'origine primitivement cardiaque. Effectivement, le cœur des tortues, irrigué avec de l'oxalate de soude à 1/500 s'affaiblit et s'arrête rapidement. Ce sont, du reste, les conclusions de Otterbein, de Geue, de Neuberg.

5° Action sur les échanges gazeux.

L'acide oxalique exerçant une action marquée sur le système musculaire et nerveux, il était indiqué de chercher si cette action était dans un rapport quelconque avec les modifications du côté des échanges gazeux, soit dans les poumons, soit dans les tissus. Cette étude était d'autant plus indispensable que, si l'acide oxalique se détruit dans l'organisme, comme nous le pensons, il pourrait se produire soit de l'acide carbonique en excès, soit de l'oxyde de carbone et il y avait lieu de chercher ce gaz dans le sang. Cette recherche, qui nous a été inspirée spécialement par M. le Professeur Dubois, sera sans doute la partie la plus neuve de notre travail et, espérons-nous, la plus féconde et la plus grosse de conséquences.

*
* *

Corbey¹ a étudié les échanges respiratoires chez le chien. A l'état normal, la moyenne de production de CO² par kilogramme et par heure est de 483 centimètres cubes, la moyenne de consommation de O² est de 671 centimètres cubes. Au bout de trois jours d'intoxication, la consommation de O² est de 577 centimètres cubes ; la production de CO² est de 305 centimètres cubes. Le quotient respiratoire est passé de 0,72 à 0,53. Il y a donc eu diminution des échanges et surtout abaissement du quotient respiratoire.

¹ *Arch. intern. de Pharmacod.*, 1902, t. X, p. 336.

Dans l'intoxication aiguë chez le lapin, il retrouve cette même diminution du quotient respiratoire. L'auteur conclut de ses analyses que l'acide oxalique est un poison musculaire supprimant la combustion des hydrates de carbone.

Mais les expériences de Corbey ne nous font pas savoir si les modifications observées du côté du quotient respiratoire sont dues uniquement à la diminution de l'acide carbonique ou à l'augmentation de l'oxygène. En effet, le quotient $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}^2}$ peut varier dans le même sens sous l'influence de ces deux causes, et *a fortiori* quand ces deux éléments varient en même temps. Dans son étude sur le sommeil et l'hibernation de la marmotte, M. Dubois a montré que c'était là la cause des erreurs commises par les auteurs qui l'avaient précédé. L'établissement du quotient respiratoire n'a de valeur qu'autant qu'il est accompagné de l'analyse des gaz du sang.

A cet effet, nous avons fait quelques recherches en nous plaçant dans les conditions où se produit habituellement l'empoisonnement oxalique (introduction par la voie digestive; dose convenable pour produire des symptômes nets d'intoxication) et surtout en nous abstenant de faire usage du chloroforme qui provoque, comme le sommeil normal, l'accumulation de CO^2 dans le sang.

EXPÉRIENCE I

Chien de 13 kilogrammes. Première prise de sang à 10 heures du matin.

ANALYSE DES GAZ DU SANG

Volume total	cc.	
	52,5	pour 100
CO^2	32	—
O^2	19	—
N et résidu	1,5	—
Pouvoir respiratoire	26,5	—

L'animal reçoit par la sonde œsophagienne 1 gr. 50 d'oxalate de soude en suspension dans 20 centimètres cubes d'eau.

Au bout d'une demi-heure, la respiration s'accélère ; il est anxieux. A 11 heures, l'animal est couché ; il se lève difficilement ; les membres inférieurs sont faibles. A 2 heures, cet état s'est accentué ; la respiration est à 44 ; la température 37°,9. On fait une prise de sang. Le sang se coagule normalement.

ANALYSE DES GAZ DU SANG

Volume total	cc. 52 pour 100	
CO ²	38	—
O ²	12	—
N et résidu	2	—
Pouvoir respiratoire	12	—

EXPÉRIENCE II

Chien de 15 kilogrammes. Prise de sang à 11 heures du matin.

ANALYSE DES GAZ DU SANG

Volume total	cc. 49 pour 100	
CO ²	26,5	—
O ²	20	—
N et résidu	2,5	—
Pouvoir respiratoire	23	—

L'animal reçoit par la sonde 2 grammes d'oxalate de soude en suspension dans 25 centimètres cubes d'eau, il en vomit la plus grande partie, et on renouvelle l'ingestion.

A midi, l'animal semble souffrir ; polypnée. A 2 heures, il est méchant, grogne dès qu'on le dérange de la position couchée ; les membres postérieurs traînent sur le sol. Respiration 50. Température 38°9. A 3 heures, même état ; prise de sang. Le sang se coagule normalement.

ANALYSE DES GAZ DU SANG

Volume total	cc. 40 pour 100	
CO ²	27,5	—
O ²	10	—
N et résidu	2,5	—
Pouvoir respiratoire	17	—

Dans des expériences préliminaires faites sous l'anesthésie

chloroformique nous avons observé à la fois une augmentation de CO^2 et une diminution de O^2 . Mais dans ces dernières expériences, il apparaît très nettement que, si l'on ne fait pas agir simultanément un anesthésique pour provoquer le sommeil en même temps que se développe l'intoxication oxalique, l'augmentation de CO^2 reste très faible et ce qui domine toute la scène, c'est l'abaissement du chiffre de O^2 , c'est-à-dire l'anoxémie, d'où résulte consécutivement une partie, au moins, des symptômes que nous avons signalés.

Pour compléter l'étude des modifications du sang, nous avons cherché l'état de la coagulabilité.

Cette recherche était le complément naturel de celles que le professeur Dubois a faites sur la coagulation de ce liquide. Après avoir montré que le fil de soie sorti de la glande séricigène du *Bombyx mori*¹, se coagule grâce à la présence de l'oxygène et que ce corps est indispensable à ce phénomène, le professeur Dubois a été amené à faire des recherches analogues sur la coagulation du sang et elles l'ont mené à des conclusions identiques² dont on comprend toute la portée. En présence de l'état d'anoxémie qu'entraîne l'intoxication oxalique on pourrait se demander ce que devient la coagulabilité du sang. Marchand³ a montré, en effet, sous la direction du professeur Dubois, que, même dans le vide, le sang se coagule normalement, mais que le sérum exsudé dans ces conditions laisse encore déposer un petit caillot quand on l'expose à l'air.

Dans nos expériences, nous n'avons trouvé le sang incoagulable qu'une fois chez un chien qui avait reçu brusquement 6 grammes d'oxalate de soude en injection intrapéritonéale et qui mourut en une heure. L'addition de quelques gouttes de chlorure de calcium à 10 pour 100 suffit à en amener la coagulation.

¹ Travaux du lab. d'études de la soie, 1889-1890; *Société Linnéenne de Lyon*, 1891.

² Communication personnelle.

³ Thèse de Doctorat ès sciences de l'Université de Lyon, 1908-1909.

Dans nos autres expériences, la coagulation a été normale. Si l'on tient compte de ce que l'on sait de l'action de l'oxalate *in vitro*, il semble que l'incoagulabilité du sang quand on l'observe à la suite de l'intoxication oxalique soit due à la décalcification. En dehors des circonstances exceptionnelles, comme le vide barométrique, la teneur du sang en oxygène reste suffisante pour qu'il se coagule.

CHAPITRE VII

L'OXALICOLYSE

L'acide oxalique représente-t-il un produit ultime à la nutrition ? Cette conception est *a priori* un peu surprenante. Le terme dernier auquel aboutit dans l'organisme le carbone non lié à l'azote est l'acide carbonique ; pourquoi l'acide oxalique une fois formé ou introduit à l'organisme serait-il incapable de subir des transformations qu'il peut présenter dans d'autres circonstances ? On l'a pourtant prétendu et nous allons examiner les faits qui parlent pour ou contre l'indestructibilité de l'acide oxalique.

1° Données chimiques.

Les solutions d'acide oxalique ne sont pas parfaitement stables. Cette destruction spontanée a été constatée par Seekamp¹, surtout sous l'influence de la lumière. Elle a été revue et étudiée par Bizio² et par Charles³.

Ce processus d'oxalicolyse peut être accéléré par des agents catalyseurs. Certains sels jouent plus spécialement ce rôle : tels sont le chlorure de platine et les sels d'urane.

D'après Bacon⁴, l'acétate d'urane, en présence de la lumière,

¹ Liebig's, *Ann.*, 1862, Bd. CXXII, p. 113, et 1865, Bd. CXXXIII, p. 253.

² *Ber. d. deutsch. chem. Gesell.*, 1867, Bd. XIII, p. 429.

³ *Ibidem*, 1870, Bd. XIV, p. 142.

⁴ *Philippine J. Sc.*, 1910, vol. V, p. 281 ; anal. in *Chem. Soc. of London*, 1911, vol. C, part. 2, p. 5.

décompose l'acide oxalique : 10 centigrammes de sel à la lumière solaire décomposent jusqu'à 1 gr. 50 d'acide oxalique.

Bruner et Kozack¹ ont confirmé cette action des sels d'urane ; il se formerait de l'acide carbonique et de l'acide formique.

Berthelot et Gaudechon² ont vu que, sous l'action des rayons ultra-violet, l'acide oxalique se dédouble en acides carbonique et formique.

Le noir animal est également capable de décomposer l'acide oxalique, mais il l'oxyde en donnant deux molécules de CO_2 ; en deux heures, 25 centigrammes d'acide oxalique dégagent 19 milligrammes d'acide carbonique (Zaleski et Reinhard³).

Les matières organiques plus complexes jouissent du même pouvoir, et ce fait a une importance quand il s'agit d'étudier l'action des microbes sur ce corps.

Wehmer⁴ a voulu vérifier ces divers points : il place une certaine quantité d'acide oxalique dans un ballon renfermant un liquide nutritif et l'abandonne pendant une durée de quatre-vingt-dix-sept à trois cent soixante-dix jours ; à l'ombre, l'acide oxalique ne se détruit pas ; à la lumière, il disparaît plus ou moins complètement, surtout en présence de sels d'ammoniaque.

Enfin, Zaleski et Reinhard⁵ constatent que la farine de froment est capable d'oxyder l'acide oxalique en donnant de l'acide carbonique. Cette action disparaît après le chauffage ou l'action de l'alcool méthylique et de l'acétone.

2° Faits bactériologiques.

Les végétaux inférieurs peuvent attaquer l'acide oxalique. Les solutions d'acide libre peuvent servir d'aliment à des

¹ *Zeitsch. f. Elektroch.*, 1911, Bd. XVII, p. 354.

² *C. R. Acad. Sc.*, 1911, t. CLII, p. 2621.

³ *Bioch. Zeitsch.*, 1911, Bd. XXXIII, p. 449.

⁴ *Botan. Zeitsch.*, 1891, p. 323.

⁵ *Bioch. Zeitsch.*, 1911, Bd. XXXIII, p. 449.

champignons, d'après Duclaux¹ et Warburg², mais peut-être faut-il faire jouer un rôle aux impuretés. Béchamp³, en présence de chair putréfiée et de craie, a observé le développement d'un microbe qui donnait de l'acide formique aux dépens de l'acide oxalique. Schmoger⁴ a isolé un microbe analogue au *B. Termo* qui transformait l'acide oxalique en acide carbonique.

Wehmer⁵ a étudié l'action destructive de certaines espèces de moisissures sur l'acide oxalique. Il les cultivait sur des solutions salines renfermant 3 pour 100 d'acide oxalique ou d'oxalate de potasse. La destruction de l'acide oxalique se fait avec une certaine facilité : le *Penicillium glaucum*, l'*Aspergillus niger* détruisent complètement une solution à 0,5 pour 100 surtout en présence de sels d'ammoniaque. Ce pouvoir se manifeste même quand la plante a à sa disposition un aliment meilleur (aspergillus sur du sucre). A dose plus élevée (3 pour 100) le développement des spores est arrêté. Le pouvoir toxique ne se manifeste qu'à partir d'une certaine concentration, comme pour l'acide lactique, l'acide carbonique, l'alcool ou d'autres déchets de la vie cellulaire. A dose élevée, l'acide oxalique devient toxique, mais à dose plus faible il est utilisé et détruit par les champignons comme un autre aliment.

Wehmer admet que les champignons produisent et détruisent tour à tour ce corps et maintiennent ainsi dans de justes limites la quantité qui est présente dans les cellules. La quantité existante à un moment donné représente la différence entre l'acide produit et l'acide détruit.

3° Données expérimentales.

L'animal et l'homme peuvent-ils détruire l'acide oxalique ?

¹ In *Encycl. Chim.*

² *Untersuch. aus dem botanisch. Institut an Tübingen*, 1886, II, p. 54.

³ *Acad. Sc.*, t. LXX, p. 999.

⁴ *Ber. d. deutsch. chem. Gesell.*, 1879, p. 755.

⁵ *Botan. Zeitung*, 1891, p. 325.

Disons tout de suite que cette destruction, si elle existe, est minime. Il faut faire pénétrer dans l'organisme des quantités énormes de sucre ou de sels ammoniacaux pour les retrouver dans les excréments, mais il suffit de quantités minimes d'acide oxalique pour modifier l'excrétion de ce corps.

On a essayé de résoudre le problème par des expériences d'ingestion ou d'injection d'acide oxalique ou d'oxalates.

L'ingestion a porté soit sur des aliments riches en ces corps, soit sur des produits chimiquement définis.

Dans le premier ordre d'idées, nous citerons les expériences d'Abeles¹ qui ingère soit du thé, soit des épinards représentant 250 à 300 milligrammes d'acide oxalique sans augmenter celui de l'urine. Comme l'injection d'oxalate de soude ou de chaux provoque l'oxalurie chez le chien, que l'ingestion d'oxalate de chaux insoluble est inefficace chez cet animal, il conclut que les sels solubles s'insolubilisent dans l'intestin et échappent à l'absorption.

Lecœur², en 1900, n'est pas plus heureux.

Depuis, une série de recherches (Dunlop³, Stradomski⁴, Pierralini⁵, Klemperer et Tritschler⁶, Baldwin⁷, Albahary⁸) ont bien montré qu'une partie de l'acide oxalique ingéré avec les aliments se retrouvait dans l'urine et que les variations alimentaires et urinaires étaient grossièrement parallèles, mais ces auteurs n'ont pas prouvé que la totalité de l'acide oxalique se retrouve à la sortie. Il serait du reste bien étonnant qu'il en soit ainsi. Dans les plantes l'acide oxalique est en grande partie à l'état d'oxalate de chaux, et il est fort douteux que celui-ci

¹ *Wien. med. Woch.*, 1892.

² Thèse de Paris, 1900.

³ *J. of Path. and Bact.*, 1896, vol. III, p. 389.

⁴ *Wirsch. Arch.*, CLXV, p. 404.

⁵ *Ibidem*, CLX, p. 173.

⁶ *Zeitsch. f. klin. Med.*, Bd. XLIV, p. 327.

⁷ *J. of exp. Med.*, V, p. 27.

⁸ Thèse de méd., Paris, 1903

soit absorbé sous cette forme. Une autre partie de l'acide oxalique est retenue avec les déchets intestinaux au sein des cellules végétales. Enfin, il faut faire une place aux microbes de l'intestin; Montuori, Pohl ont songé à cette cause d'erreur. Klemperer et Tritschler, Stradomski ont montré que les microbes des fèces ou de la putréfaction détruisaient rapidement l'acide oxalique.

Même en admettant que tout l'acide oxalique apporté par l'alimentation ait été absorbé, il faudrait encore savoir quel chemin il a pris et savoir si la bile, les sécrétions digestives, la sueur n'en ont pas emporté une partie. Ajoutons que dans les expériences de ce genre la quantité d'acide oxalique ingéré n'est connue que d'une façon très imparfaite et très approximative, ce qui exclut toute tentative de comparaison et de bilan.

L'ingestion et surtout l'injection d'acide oxalique ou d'oxalate en nature permet d'éliminer un certain nombre de causes d'erreurs. Ici encore, il est évident qu'une bonne partie de ce corps passe dans l'urine et le problème n'est pas tant de démontrer son passage que sa destructibilité.

Orfila¹, Wöhler², montrent que l'acide oxalique passe dans l'urine; Piotrowski³ l'y retrouve également mais il montre avec Buckheim⁴ qu'on n'en retrouve ainsi que 8 à 15 pour 100 à l'état d'oxalate de chaux et de potasse; le reste a été brûlé dans l'organisme.

Les premières expériences précises sur le point qui nous occupe sont celles de Gaglio⁵. Il injecte dans la crête d'un coq quelques centigrammes d'oxalate de soude et le retrouve dans le cloaque avec une approximation de 5,7 à 9,6 pour 100. Dans une autre expérience il injecte 0 mg. 5 à 1 milligramme

¹ *Traité des Poisons*, 1818.

² *Zeitsch. f. Phys.*, 1874, Bd. I, p. 305.

³ *Inaug. Dissert.* Dorpat, 1856.

⁴ *Arch. f. phys. Heilk.*, 1857, n. f., Bd. I, p. 124.

⁵ *Arch. f. exp. Path.*, 1887, Bd. XXII, p. 233.

d'acide oxalique à un chien et voit immédiatement apparaître dans l'urine des cristaux d'oxalate de chaux. Il conclut à l'indestructibilité de l'acide oxalique.

Stradomski¹ dose l'acide oxalique dans les fèces par la méthode de Salkowski. Il trouve pour 100 grammes de matières fraîches 8 milligrammes d'acide oxalique. D'autre part il fixe à 15 milligrammes l'excrétion urinaire normale. Il ingère pendant deux jours 0 gr. 1678 d'acide oxalique et obtient les résultats suivants :

Jour de l'expérience	Acide oxalique ingéré	Acide oxalique		
		de l'urine	des fèces	total
	gr.	gr.	gr.	gr.
1 . . .	0,1678	0,0140	0,0536	0,0676
2 . . .	0,1678	0,0240	0,0808	0,1048
3 . . .	»	0,0140	0,0148	0,0288
4 . . .	»	0,0135	»	»

En retranchant de ces chiffres l'excrétion normale, on retrouve 0 gr. 1227 d'acide oxalique, soit 36,3 pour 100.

Le reste a été détruit ; comme il est peu probable que les putréfactions intestinales aient atteint une telle intensité en aussi peu de temps, il est à supposer qu'une certaine quantité de corps a été absorbée et détruite dans l'organisme.

Marfori² détermine très exactement la quantité d'acide oxalique contenue dans ses urines et ses fèces, puis absorbe 1 gramme à 1 gr. 50 d'acide oxalique par jour, il en retrouve 12,2 pour 100 dans l'urine, 11,3 pour 100 dans les fèces, le reste s'est détruit dans l'organisme.

En 1897, Marfori³ reprend ces expériences sur l'homme et sur le chien, il retrouve dans l'urine dans le premier cas 14,3 pour 100 et dans le second cas 30,57 pour 100 de l'acide absorbé.

¹ *Virch. Arch.*, 1901, Bd. CLXIII, p. 432.

² *Ann. di Chim. e di Farm.*, 1890, vol. XII, p. 250.

³ *Ibidem*, 1897, vol. XXV, p. 202.

Giunti¹ arrive à la même conclusion.

Klemperer et Tritschler² ne retrouvent chez le chien qu'une faible partie de l'oxalate de soude injecté ; l'oxalate de chaux passe dans l'urine. Chez l'homme l'oxalate de chaux ou de soude passe dans l'urine.

Autenrieth et Barth³ font ingérer au lapin, avec la sonde, pendant dix jours 1 gramme d'oxalate de soude, ils retrouvent 18 milligrammes d'acide dans l'urine (l'excrétion normale étant de 2 mg. 6 par jour) et 8 milligrammes dans les fèces. Ils concluent à l'oxydation complète de ce corps.

Albahary⁴, chez le lapin, ne retrouve dans l'urine qu'une fraction ($1/20$ à $1/10$) de l'acide ingéré.

Montuori⁵ injecte de petites doses d'oxalate de potasse dans la jugulaire du chien ; il dose ensuite l'acide oxalique dans les urines de trois jours ; l'acide injecté s'y retrouve intégralement. Il fait ensuite la même expérience dans une veine du mésentère et n'en retrouve que des traces. Chez un chien de 8 kg. 500, le foie se montre capable d'arrêter jusqu'à 15 centigrammes d'oxalate de potasse qui est détruit par cet organe.

En face de ces expériences se dresse le dogme de l'indestructibilité de l'acide oxalique soutenu surtout par Pohl et par ses élèves.

Pohl⁶ introduit dans une anse intestinale d'un chien 11 à 25 milligrammes d'oxalate de soude ; il recueille les urines pendant trois jours et constate par rapport au jour précédent une augmentation d'acide oxalique qui correspond exactement à la dose introduite. En 1910, il arrive au même résultat avec Schwazbach⁷ en injectant de l'oxalate de soude à un chien.

¹ *Ann. di Chim. e di Farm.*, p. 432.

² *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1902, Bd. XLIV, p. 342.

³ *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1902, Bd. XXXV, p. 340.

⁴ Thèse de Paris, 1903, p. 74.

⁵ *Arch. Ital. de Biol.*, 1902, t. XXXVII, p. 393.

⁶ *Arch. f. exp. Path.*, 1896, Bd. XXXVII, p. 413.

⁷ *Ibidem*, 1899, Bd. XLIV, p. 379.

Rotter¹ arrive au même résultat. Faust² retrouve dans l'urine 95,06 pour 100 de l'acide oxalique injecté.

En somme, à part l'école de Pohl, la plupart des auteurs ne retrouvent pas à la sortie tout l'acide oxalique entré dans l'organisme. Mettons d'abord à part les expériences par ingestion : même en tenant compte de l'acide oxalique qui se retrouve dans les fèces il est impossible de faire la part de celui qui a servi d'aliment aux microbes, et c'est pure hypothèse — très acceptable, mais hypothèse pourtant — que de dire qu'il y a disproportion entre l'activité bactérienne et l'oxalicolyse constatée. D'autre part, M. Lambling³ a montré que les expériences de Gaglio et de Pohl étaient loin d'être démonstratives.

Dans les expériences d'injection, ces causes d'erreur n'existent pas, mais l'introduction brutale d'une dose relativement massive d'un corps assez toxique nous donne-t-elle bien l'image des phénomènes réels ? On peut en douter. Albahary, dans ses expériences par ingestion chez le lapin, a obtenu des résultats différents suivant que l'animal était ou non habitué à cette alimentation ; une dose massive d'acide oxalique provoquait le dégoût et l'anurie. L'acide oxalique peut du reste agir indirectement sur la nutrition : Dunlop a vu que l'acide chlorhydrique et l'acide lactique se montraient également capables d'augmenter le taux de l'acide oxalique urinaire. Enfin, l'oxalate de soude, même injecté sous la peau, s'élimine en partie par l'intestin (Loeper) et peut ainsi échapper au dosage.

Nous citerons encore les expériences d'Albahary⁴. Albahary pense que tout l'acide oxalique ingéré se retrouve dans l'urine, mais en partie sous forme de combinaison complexe où on ne peut le mettre en évidence qu'après hydrolyse par HCl. Un chien reçoit dans la saphène 50 centigrammes de $C^2O^4II^2$. En réunissant les chiffres d'acide oxalique trouvés dans l'urine

¹ *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1910, Bd. VIII, p. 308.

² *Arch. f. exp. Path.*, 1900, Bd. XLVII, p. 237.

³ *XIII^e Cong. Fr. de Méd.*, p. 94 et 95.

⁴ *Acad. des Sc.*, 1912, CXXXVI, p. 1681.

pendant cinq jours (et en supposant que l'élimination fût la même le deuxième et le troisième jour), on trouve un total de 857 milligrammes et en retranchant le chiffre normal d'acide oxalique (33 milligrammes par jour), on trouve un chiffre de 692 milligrammes, soit un excès de 30 pour 100. Nous pensons que cette divergence doit tenir à la méthode de l'auteur, et qu'il n'a pas démontré l'indestructibilité de l'acide oxalique.

On peut éliminer certaines causes d'erreur mais en se mettant dans des conditions moins physiologiques, en opérant sur des organes isolés, soit à l'aide de circulation artificielle, soit à l'aide de macérations.

La première méthode a été employée par Gaglio¹. Il pratique dans des reins de porc des circulations artificielles avec du sang de porc additionné d'oxalate de soude ; au bout de trois à quatre heures de circulation, il retrouve tout l'acide oxalique qu'il avait ajouté, avec une approximation qui ne dépasse pas les erreurs d'expériences.

La méthode des macérations a été employée par Tomaczewski². Nous avons exposé plus haut (p. 81) la technique et le résultat de ses expériences. Nous avons vu qu'il admet la destruction de l'acide oxalique par le foie et par la rate.

Pohl³ refait la même expérience avec le foie de lapin :

Deux foies de lapin sont broyés, on en prend trois portions de 30 grammes. La première sert de témoin, la deuxième et la troisième sont additionnées d'oxalate de soude répondant à 47 milligrammes de CaO ; la deuxième est analysée de suite ; la première et la troisième au bout d'un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 38 degrés. On trouve :

Dans le premier échantillon		mg.	1,7 de CaO
— deuxième —		49,5	—
— troisième —		47,66	—

¹ *Arch. f. exp. Path.*, 1887, Bd. XXII, p. 233.

² *Zeitsch. f. exp. Path.*, 1909, Bd. VII, p. 215.

³ *Ibidem*, 1910, Bd. VIII, p. 308.

Il n'y a pas eu destruction de l'acide oxalique.

Au contact du sang l'acide oxalique disparaîtrait d'après quelques auteurs. Montuori fait digérer 10 centigrammes d'oxalate de potasse avec du sang à 38 degrés, il retrouve au début 90 pour 100 et au bout de sept heures 30 pour 100 de l'acide oxalique.

Klemperer et Tristchler¹ ne retrouvent pas au bout de quelques heures tout l'acide oxalique qu'ils avaient ajouté au sang humain, mais ils n'ont pas vérifié leur méthode au début de l'expérience.

Lépine et Boulud² en mettant en contact du sang et de l'acide oxalique trouvent de l'oxyde de carbone qu'ils attribuent à la décomposition de l'acide oxalique.

Nous avons abordé le problème par les méthodes des circulations artificielles, suivant la technique que nous avons donnée plus haut (p. 84). Dans nos premières recherches, faites avec la technique d'Albahary, nous avons trouvé le foie incapable de détruire l'acide oxalique. Nous estimons que cette méthode renferme de trop grandes causes d'erreur pour pouvoir maintenir cette proposition.

EXPÉRIENCE I

Nous avons fait circuler 50 centigrammes d'oxalate neutre de sodium dans la foie du chien³.

Volume du sang Environ 1 l. 500.
Durée de la circulation 1 h. 1/4.

	Poids de l'échantillon	Perte de poids de I_2O_5	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique pour 100	Oxalate neutre de sodium pour 100
A. . .	50 gr.	5,5	4,5	7,9	15,93	23,7
B. . .	44 gr.	7,8	4,2	7,0	15,0	22,3
C. . .	48 gr.	4	0,5	0,88	1,8	2,7

¹ *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1902, Bd. XLIV, p. 342.

² *Journal de Physiologie*.

³ Les poids d'anhydride sodique de cuivre, d'acide oxalique et d'oxalate sont exprimés en milligrammes.

EXPÉRIENCE II

Nous avons fait circuler 1 gramme d'oxalate neutre de sodium dans le foie d'un chien.

Volume du sang 1 l. 1/2.
Durée de la circulation. 1 h. 1/2.

	Poids de l'échant.	Perte de poids de I^2O^5	Augmentation du poids de Cu	Acide oxalique absolu	Acide oxalique p. 100	Oxalate neutre de sodium pour 100
A. . .	25,50	5,6	6,7	10,09	39,5	58,8
B. . .	29,50	7,2	6,1	10,79	36,57	54,4
C. . .	40	0	traces	traces	traces	traces

Nos expériences montrent que le foie exerce une action destructive intense sur l'acide oxalique en circulation artificielle. Cette action est même plus marquée que celle que les auteurs ont observée de la part de l'organisme tout entier. Cela peut tenir, selon nous, à l'action massive de ce corps sur le foie : en présence d'un grand excès d'acide oxalique, le foie le détruit dans la mesure du possible. Pour ramener la teneur de l'organisme à un taux normal, il détruit hâtivement l'excès d'acide oxalique. C'est un phénomène que l'on peut rapprocher de toutes les réactions réversibles qui se limitent elles-mêmes et dont la vitesse est d'autant plus grande que l'équilibre final est plus loin d'être atteint. Une autre cause de destruction intense c'est que la circulation est limitée à l'organe hépatique : pendant la durée de l'expérience la masse du sang a traversé plusieurs fois le foie, sans que l'acide oxalique puisse se fixer dans quelque autre organe et surtout sans qu'il atteigne le rein. Rien ne venant entraver l'oxalicolyse hépatique, celle-ci a pu atteindre les proportions élevées que nous observons.

*
**

Nous devons ici résumer les résultats auxquels nous croyons être arrivés, surtout en ce qui concerne le cycle de l'acide

oxalique dans l'organisme animal. Nos recherches sur l'action de ce corps se suffisent à elles-mêmes et nous ne pensons pas qu'il y ait lieu d'y revenir ici.

En se basant sur les données de la chimie pure et de l'expérimentation, l'acide oxalique peut trouver sa source dans n'importe lequel des constituants des tissus ou des aliments. C'est en effet un corps d'une structure si simple qu'il a perdu tout caractère de spécificité. Mais quand on veut appliquer les données chimiques à l'animal, les difficultés commencent. On peut rattacher l'acide oxalique à tout, mais il ne s'en suit pas qu'on soit fondé à le faire. Rien ne prouve que les sucres, les graisses, les acides aminés ou les albumines ne font pas de l'acide oxalique, mais nous pensons aussi que rien ne prouve qu'ils en font ; aucune des expériences apportées en faveur de cette filiation n'est absolument probante, soit que les méthodes de dosage soient imparfaites, soit que la cause d'erreurs (troubles d'absorption, action des microbes, retard d'élimination, actions toxiques surajoutées) entachent ces recherches.

La méthode des circulations artificielles telle que nous l'avons employée nous semble préférable aux autres. Elle nous a montré que l'acide urique en se détruisant dans le foie de chien donne une petite quantité d'acide oxalique, apparemment en passant par l'acide parabanique.

D'autre part, la destruction de l'acide oxalique chez l'animal est également un fait très discuté ; les expériences dans ce sens nous semblent passibles des mêmes critiques que celles que nous avons citées plus haut. Nous pensons avoir démontré la réalité de cette oxalicolyse.

La conclusion dernière de cette étude, c'est que le foie exerce une action qui n'est spécialement ni *formatrice* ni *destructrice* sur l'acide oxalique. Ce corps ne représente dans le métabolisme qu'un stade intermédiaire ; il est apparemment aussi vite détruit que formé et ce que nous en voyons n'est en quelque sorte qu'un déchet échappé à sa destinée normale. Le foie fait et détruit l'acide oxalique comme il fait et détruit le

glycogène, comme il synthétise et détruit les graisses, comme il construit et démolit les albumines. Tous ces processus rentrent dans une notion plus générale, qui est celle d'un équilibre chimique : entre l'acide urique, ses divers produits de dédoublement, l'eau et l'oxygène il doit absolument y avoir un certain équilibre, qui se réaliserait plus ou moins rapidement d'une façon spontanée et qui sera plus vite atteint sous l'influence d'un tissu vivant

CONCLUSIONS

I. — L'acide oxalique, produit très répandu chez les êtres vivants, peut théoriquement prendre naissance aux dépens de divers corps. Il est difficile de fournir la preuve de cette filiation sans recourir à une méthode de dosage précise et sensible. Nous avons établi une méthode qui nous paraît répondre à ces desiderata.

II. — A l'aide de cette méthode, nous montrons que l'acide urique peut se transformer en acide oxalique dans le foie du chien.

III. — L'acide oxalique endogène ou exogène a une action toxique qui se traduit par une série d'accidents parmi lesquels nous retenons :

a) Des accidents respiratoires de deux ordres : trouble du mécanisme et trouble des échanges respiratoires ;

b) Des perturbations circulatoires qui accompagnent ces derniers et se rattachent à eux ;

c) Du côté des gaz du sang, une faible augmentation d'acide carbonique et surtout un abaissement considérable du taux de l'oxygène, d'où anoxémie.

IV. — Des troubles neuro-musculaires dus, non seulement à l'état asphyxique du sang, mais aussi à l'accumulation de

l'agent toxique dans le système nerveux, surviennent consécutivement.

V. — Cette accumulation a pour conséquence une décalcification des éléments des tissus.

VI. — C'est seulement dans l'empoisonnement par dose massive que le sang devient incoagulable et cet effet est dû à la décalcification également.

VII. — L'acide oxalique normal n'est pas un produit ultime du métabolisme, car il disparaît en grande partie chez le chien spécialement au niveau du foie.

Vu et approuvé :

LES MEMBRES DU JURY :

R. DUBOIS, J. RAY, A. RICHE

Vu et approuvé :

LE DOYEN,

C. DEPÉRET.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 15 Mars 1913.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION,
LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

L. JOSSERAND

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — HISTORIQUE. PRÉSENCE DE L'ACIDE OXALIQUE DANS LES ÊTRES VIVANTS.	3
CHAPITRE II. — MÉTHODE DE DOSAGE	9
CHAPITRE III. — ORIGINES DE L'ACIDE OXALIQUE	31
<i>L'acide oxalique et les hydrates de carbone.</i>	32
Données chimiques.	32
Données bactériologiques	32
Données botaniques	34
Données expérimentales.	35
Conclusion	36
<i>L'acide oxalique et les graisses etc.</i>	38
CHAPITRE IV. — L'ACIDE OXALIQUE ET L'ALBUMINE.	41
Données chimiques.	41
Données bactériologiques	44
Données physiologiques	45
CHAPITRE V. — L'ACIDE OXALIQUE ET LES NUCLÉO-ALBUMINES	51
Acides nucléiniques et acide urique.	51
L'uricolyse	61
Produits de l'uricolyse	72
CHAPITRE VI. — ACTION DE L'ACIDE OXALIQUE	89
1 ^o Action toxique générale	89
2 ^o Action sur l'appareil neuromusculaire	90
A. Les faits cliniques	90
B. Les faits expérimentaux	91

C. Expériences personnelles	94
D. Mode d'action (faits expérimentaux)	98
E. Mode d'action (expériences personnelles)	102
F. Mode d'action (faits chimiques)	107
3° Action décalcifiante de l'acide oxalique	113
4° Action sur la circulation et la respiration	119
5° Action sur les échanges gazeux	122
CHAPITRE VII. — L'OXALICOLYSE.	126
1° Données chimiques	126
2° Données bactériologiques	128
3° Données expérimentales	129
CONCLUSIONS	141

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Question de Botanique : *Physiologie des Levures.*

Question de Géologie : *L'hydrologie des régions calcaires.*

